

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2019

2019 TOU3 1557

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Marc-Antoine DÉMARET

le 16 septembre 2019

**Apport de l'IRM fonctionnelle cérébrale dans la compréhension de
l'inhibition musculaire arthrogénique dans les suites d'une rupture
du ligament croisé antérieur**

Directeur de thèse : Dr Étienne CAVIGNAC

JURY

Monsieur le Professeur Philippe MARQUE	Président
Monsieur le Professeur Daniel RIVIÈRE	Assesseur
Monsieur le Professeur Xavier DE BOISSEZON	Assesseur
Monsieur le Docteur Étienne CAVIGNAC	Assesseur
Madame le Docteur Virginie PÉCOURNEAU	Suppléante

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Marc-Antoine DÉMARET

le 16 septembre 2019

**Apport de l'IRM fonctionnelle cérébrale dans la compréhension de
l'inhibition musculaire arthro-génique dans les suites d'une rupture
du ligament croisé antérieur**

Directeur de thèse : Dr Étienne CAVIGNAC

JURY

Monsieur le Professeur Philippe MARQUE	Président
Monsieur le Professeur Daniel RIVIÈRE	Assesseur
Monsieur le Professeur Xavier DE BOISSEZON	Assesseur
Monsieur le Docteur Étienne CAVIGNAC	Assesseur
Madame le Docteur Virginie PÉCOURNEAU	Suppléante

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier Toulouse III
au 1^{er} septembre 2018

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PAGES B.
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur MURAT
Professeur DABERNAT Henri	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SIMON Jacques
Professeur JOFFRE Francis	

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAVALD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entéro
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme RUYSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre
M. OUSTRIC Stéphane

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves
M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Neurologie

Mme PAVY-LE TRAON Anne

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine Générale

M. BOYER Pierre

M. STILLMUNKES André

Professeur Associé en Pédiatrie

Mme CLAUDET Isabelle

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophtalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr CHICOULAA Bruno

Dr FREYENS Anne
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr LATROUS Leila

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
FACULTÉ DE MÉDECINE TOULOUSE-PURPAN

Serment d'Hippocrate

*Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples,
je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale,
de l'honneur et de la probité.*

*Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades,
mes confrères et la société.*

Remerciements

À mes Maîtres et Séniors, membres du jury ce jour :

Monsieur le Professeur Philippe Marque, je vous remercie de l'honneur de que vous me faites de présider ce jury. Qui aurait cru qu'un jour, j'en viendrais à vous proposer un travail qui réunirait les principes de la neuro-imagerie et de la traumatologie ?! Je ne peux me résoudre qu'à l'évidence : la rééducation locomotrice et la neuroréhabilitation ne sont pas si éloignées. Cela n'est finalement pas si incroyable, tout comme le fait que vous seriez rentré dans les Pyrénées avec un accent de Boulogne-sur-mer... Merci pour votre bonne humeur et votre pédagogie disséminées au travers de vos visites du mardi matin.

Monsieur le Professeur Xavier de Boissezon, en plus de te remercier de ta présence ce soir, merci pour ces années passées à tes côtés au service de nos futurs confrères, que ce soit à Toulouse ou via l'AJMER. Sois assuré de mon plus profond respect.

Monsieur le Professeur Daniel Rivière, je n'ai pas assez de pages pour vous énumérer les raisons pour lesquelles je vous suis reconnaissant et vous admire. Vous m'avez montré l'étendue des domaines que peut couvrir la médecine du sport, et qu'elle est la porte d'entrée vers une médecine préventive de qualité. La confiance que vous m'avez accordée me rappelle chaque jour à quel point je suis chanceux, et que je ne regrette pas une seconde d'avoir quitté mon nord natal pour la vraie capitale.

Monsieur le Docteur Étienne Cavaignac, qui m'as accordé ta confiance dans ce travail. Ton ambition, ta rigueur et ta détermination m'ont vite fait comprendre que Stakhanov était un bisounours à côté de toi. J'espère que ce premier projet tiendra ses promesses, et qu'il en amènera d'autres encore plus grands.

Madame le Docteur Virginie Pécourneau, encore merci de me faire l'honneur de juger mon travail , et d'assister bientôt à ce grand moment de ma vie. Tu sais que je te dois beaucoup de ce que je sais de la médecine du sport, et tu me l'as toujours enseigné avec humilité. J'aimerais avoir le dixième de ton énergie, ne serait-ce que pour une fois te battre au squash. Parce que pour la descente de bières, et malgré ton inter-CHU à Rennes, je pense que je l'emporte. A moins que...?

Aux personnes qui font vivre le Centre d'Investigation en Médecine du Sport de l'Hôtel-Dieu et l'INSEP,

Et tout particulièrement Madame le Professeur Patricia Thoreux, sans qui je n'aurais pu vivre cette expérience si enrichissante. Vous avez bâti une équipe une équipe à votre image, et avec laquelle j'ai passé six mois formidables. Mention spéciale à la « Team Réhab » qui grandit de jour en jour, et que j'aime retrouver régulièrement le long des quais de Seine.

À mes amis d'enfance, qui m'ont suivi jusqu'à ce fameux jour :

Pierre-Yves, je me souviens encore du jour de notre rencontre. Résumer nos parcours parallèles en quelques lignes est impossible, mais toi seul sais vraiment à quel point le chemin a été long et difficile, et que nous pouvons être heureux de faire enfin ce que nous aimons. A ces belles années où malgré la distance, notre amitié ne prend pas une ride, et qui nous donneront - j'espère - l'occasion de travailler ensemble.

Aitouna, que je connais depuis autant de temps. Merci d'avoir partagé toutes nos bêtises, et d'y avoir parfois (souvent ?) participé. Dorénavant toujours prête à nous suivre dans nos aventures sportives, le monde attend avec impatience que tu crées le marathon de tous tes bons plans de Paris.

Victoire, merci pour toutes ces années passées au Touquet, au jardin d'Ypres ou sur la plage à jouer au volley, et pour rester présente quand je décide de rentrer à la maison. Mention spéciale pour Simon, chez qui la bienveillance et la générosité transparaissent de ses pièces de bœuf et de son foie gras à tomber par terre.

Pauline, si tu lis ceci, c'est que tu es enfin sortie de ce chantier à Mauvezin. Félicitations à toi, tu t'es quand même mariée cette année !

Inès, que dire de toi qui ne soit pas un compliment ? Je suis heureux que tu aies toi aussi trouvé ton bonheur dans la ville rose. J'espère que nous trinquerons ce soir pour le jour où mes neurones sont devenus docteurs.

Bastien, mon Président. Te savoir à mes côtés malgré la distance me conforte ; ton seul défaut, c'est de ne pas être plus près de Toulouse. A nos conneries, à l'AJMER, et à ce taxi parisien qui nous a ramenés à l'hôtel sains et saufs l'an dernier.

Au reste du Comité, avec qui j'ai passé cinq années merveilleuses à travers les rues de Lille, et que je me réjouis de retrouver à chaque fois pour toujours plus d'aventures.

À tous ceux qui me suivent depuis le jour où j'ai troqué mon « petit pain » contre une chocolatine :

Arthur, tu aurais pu être aussi dans ceux qui m'ont suivi depuis la fac, mais on ne se connaît vraiment que depuis que tu m'as convaincu de venir te voir à Albi. Tu as depuis troqué ton divan de psy contre les marteaux et les clous, vécu sous le même toit que moi pendant 1 an, et en même temps tu tirais les ficelles de la trésorerie de l'internat. Tâchons de faire en sorte que cette bromance très virile reste comme elle est, même si je sais que tu préfères Manu.

Fanny, partager tes toilettes a été un pur bonheur. Et pardon pour ce surnom ridicule, ça ne t'allait vraiment pas F**f**ny.

Pipo, je suis convaincu que si tu n'avais pas choisi la rhumato, tu aurais une boîte de com' ou de prod dans laquelle j'aurais déjà investi. Mais comme tu préfères la cortisone à l'audiovisuel, on attendra un peu avant de devenir riches et célèbres.

Manu, entre l'ingénieur, le médecin, le comptable, le manager de Bernie, je ne te suis plus ! Ton seul défaut, c'est de ne pas avoir la tête assez grosse pour porter toutes ces casquettes. Ca, et le fait que tu seras probablement en retard ce soir ; le chrono est enclenché, fais vite !

Lucyle, je n'ai que quelques mots pour toi : Chaton, la barbe, Francko, et Woulah. Merci, Merci, Merci et Merci. Je sens que la reine des soirées de Purpan va encore frapper bientôt.

Clémence, tes paroles sont souvent pleines de sagesse. Excepté quand tes joues deviennent rouges à partir du deuxième de martini. On ne le dira pas à ton papa, promis.

Rémi V, merci d'avoir ramené dans le Sud nos valeurs du Nord, et surtout l'amour du houblon bien brassé. Merci aussi pour cette vidéo où tu esquintes – totalement par accident – la porte de la trésorerie de l'internat. Rassure-toi, elle n'est pas à la fin du diapo de thèse ; on la sortira plus tard dans la soirée.

Rémi S, merci pour toutes ces soirées à l'internat. Les mauvaises langues diront que tu ne sais pas compter quand il s'agit de commander des boissons ; en tout cas on n'a jamais manqué de proto. Merci aussi pour cette suture de doigt à 7h du mat' : on reconnaît les vrais.

Ophélie, même à Tahiti, je tenais à te remercier. En revanche, qu'est-ce que je fais de ces douze boxes de vêtements que j'ai reçu à ton nom ?!

J-B, ces six mois passés à Larrey ont été le début d'une bien belle histoire. Je suis chanceux de te compter parmi mes amis, encore plus de t'avoir comme futur collègue. Au fait, je suis partant pour un petit « déroulé » au pot de thèse si ça te dit.

Pierre, le mec avec le mode de vie que j'envie le plus. Si je faisais le dixième de ce que tu fais, je serais clairement un autre homme. Je suis heureux que ta passion pour la médecine du sport ait porté ses fruits, et me réjouis aussi de ta pleine réussite sur le plan personnel.

Max, toi qui ne prends jamais un gramme de gras alors que tu bouffes des madeleines 3 fois par jour. Merci pour cette année à tes côtés, et surtout pour m'avoir supporté en HDJ. J'espère que nous aurons encore de belles années à partager.

Fabien, tes connaissances et tes compétences dans la physiologie de l'effort m'impressionneront toujours. Ca, et le fait que tu fasses mouche à chaque fois que tu m'envoies une photo pour déconner. Enfin, je compte sur toi pour le Beer Lovers' Marathon !

Mélanie, ces six mois en neurologie en ta compagnie ont été tops. Tu étais toute jeune, et surtout, tu avais encore tous tes croisés ! Cette thèse t'est forcément dédicacée, car je pense que tu pourrais t'y reconnaître un peu. Heureusement pour toi, c'est bientôt fini !!

Céline, Ségo, Philippe, Antoine, j'ai vécu un stage inoubliable. Merci de m'avoir montré qu'une équipe soudée et pleine d'humanité peut venir à bout de bien des difficultés. A très bientôt pour un café chez Antoine !

Claire, la fille la plus solaire que je connaisse. Passer six mois en ta compagnie a été un vrai plaisir, et te voir avancer dans la vie me fait prendre du recul sur le boulot, et me montre l'importance de profiter de ceux qu'on aime. Merci pour tout ça.

Marion, merci de me rappeler chaque jour que je ne t'égalerais jamais quand il s'agit de parler d'anticorps innommables et de bilan phospho-calcique. Mon seul souhait serait de t'égalier un jour sur les infiltrations (et en aviron) !

Nico, le cardiologue le plus sportif, le plus beau gosse, et le plus cool que je connaisse. Merci de tracer ta route à mes côtés depuis ce jour où nous avons fait trempette à Mauvezin.

Antoine, notre Président. Qui aurait cru que Lyon regorgeait de fous furieux comme toi ? Un vrai modèle d'inspiration. Puissent les internes bénéficier de ton énergie encore un peu, avant que tu ne t'attaques à des choses encore plus grandes. Merci d'être mon ami.

A tous mes chefs de MPR qui se sont donnés tant de mal pour m'apprendre mon métier - non seulement dans son contenu, mais aussi dans l'art de le pratiquer. Evelyne, Emilie, Thomas, j'espère que vous vous y reconnaissez particulièrement.

Aux co-internes de MPR, qui forment une bien belle équipe de déconneurs quand l'heure de quitter le travail est venue. Mention spéciale aux petits derniers, qui m'ont fait découvrir Grenoble comme jamais je ne l'aurais imaginé.

Bernadette, merci de m'avoir accompagné dans cette folle année de Présidence de l'Internat. Votre présence et votre soutien indéfectible pour les internes font que nous sommes chanceux de vous avoir. Un merci tout particulier pour m'avoir aidé à profiter de la médecine du sport Parisienne pendant six mois l'an dernier.

Et enfin, à la team des chirurgiens de PPR, qui m'ont accueilli au mieux, et avec qui je continue d'apprendre au travers des consultations et des blocs. Merci de me transmettre vos valeurs et votre passion, pour laquelle je garderai toujours une certaine admiration. Et entre nous, même si les staffs sont tops, j'ai une petite préférence pour les COGIT.

A ma famille :

Maman, tu sais très bien que je n'ai pas assez de place sur ce travail pour t'exprimer à quel point je t'aime. Tu es tout pour nous. Merci d'être là ce soir, de m'avoir fait grandir et devenir le grand garçon que je suis. Beaucoup de tout ça, c'est grâce à toi.

Steph, merci pour toutes ces années passées à prendre soin de moi aux côtés de maman, et d'avoir contribué à ma réussite. Je suis heureux que tu fasses partie de la famille.

Pierre-Alex, toi qui as passé le cap l'an dernier, tu peux savoir ce que je ressens aujourd'hui. Avant ça, presque 25 années de chamaillerie, des tonnes de soirées entre potes, quelques retournements de pneus dans le jardin, une Trifecta... Mais n'oublie jamais que tu as beau être dorénavant plus grand et plus fort, je resterai toujours le plus vieux !

Enzo, je sais que je suis souvent très exigeant, mais tu comprendras que ce n'est que de la bienveillance mal placée. J'ai hâte que tu grandisses et viennes me voir un peu plus à Toulouse.

Marraine, je garde en tête avec nostalgie le souvenir de mon admission en deuxième année, toi et moi, dans ce cyber-café New-Yorkais. Personne n'aurait pu être plus heureux que nous à ce moment-là !!! Et même si les kilomètres nous séparent, je suis heureux de savoir que Stan, Romain, et ta petite Étoile veillent sur toi entre deux retrouvailles.

À toi, Clem, parce que tu méritais un remerciement tout particulier. Cela fait 3 ans que nous partageons nos vies. Merci pour toutes ces fois où tu m'as relancé dans cette thèse, pardon pour les 1000 autres où je t'ai dit qu'elle était finie ; cette fois-ci, c'est la bonne !

Et à ceux qui veillent sur moi depuis ce mardi 20 Août 1991, et me regardent de là-haut :

Papi Mario, tu avais pressenti le jour de ma naissance que je me destinerai à la médecine, alors que personne de la famille n'était du métier. En grand restaurateur, tu m'as transmis ton amour du travail, mais aussi celui de la bonne cuisine et des bons vins. J'espère un jour devenir le modèle de réussite que tu es pour nous, et transmettre à mon tour tes valeurs à mes enfants.

Mamie Fernande, comme pour Papi, la liste serait trop longue pour t'énumérer toutes les raisons pour lesquelles je dois te dire Merci. Je garde de toi le souvenir d'une personne toujours présente et dévouée, que ce soit pour m'emmener au foot, au collège, au lycée, ou pour m'installer dans mon nouvel appartement le jour où j'ai débuté mes études de médecine. Après tant d'années, si j'y suis enfin arrivé, c'est aussi grâce à toi.

Papa, tu es sûrement une des raisons qui m'ont amenées à prendre ce chemin. Tu as pu voir que tout le monde s'est bien occupé de moi depuis tout ce temps, et qu'au fur et à mesure des années, mon destin se dessine. Aujourd'hui, un cap va être passé, tu peux être fier de moi.

TABLE DES MATIÈRES

I. INTRODUCTION	20
I.1. LE LIGAMENT CROISE ANTERIEUR ET SA RUPTURE	22
<i>I.1.1. Anatomie</i>	22
<i>I.1.2. Epidémiologie: incidence et facteurs de risque</i>	23
<i>I.1.3. Diagnostic</i>	24
I.2. IRM FONCTIONNELLE ET CONTROLE MOTEUR	30
<i>I.2.1. Technique utilisée : l'IRM fonctionnelle cérébrale</i>	30
<i>I.2.2. Contrôle moteur</i>	37
I.3. L'ARTHROGENIC MUSCLE INHIBITION (AMI).....	45
<i>I.3.1. Présentation clinique et diagnostic</i>	45
<i>I.3.2. Caractéristiques</i>	47
<i>I.3.3. Mécanismes mis en jeu</i>	55
I.4. LA RUPTURE DU LCA ET L'AMI, MODELES DE PLASTICITE CEREBRALE ?.....	92
<i>I.4.1. Quelques exemples de plasticité cérébrale</i>	92
<i>I.4.2. Preuves en EEG</i>	94
<i>I.4.3. IRM fonctionnelle cérébrale, rupture et reconstruction du LCA</i>	98
II. MATÉRIELS ET MÉTHODES	104
II.1. OBJECTIFS DE L'ETUDE	104
II.2. CRITERES DE JUGEMENT	104
<i>II.2.1. Critère de jugement principal</i>	104
<i>II.2.2. Critères de jugement secondaires</i>	105
II.3. RECRUTEMENT DES PATIENTS.....	106
<i>II.3.1. Critères d'inclusion</i>	106
<i>II.3.2. Critères de non-inclusion</i>	107
II.4. EVALUATION REALISEE	108
<i>II.4.1. Schéma de la recherche</i>	108
<i>II.4.2. Visite d'inclusion - screening</i>	109
<i>II.4.3. Visite d'évaluation</i>	110
II.5. METHODES STATISTIQUES EMPLOYEES.....	111
<i>II.5.1. Population</i>	111
<i>II.5.2. Connectivité fonctionnelle</i>	111
<i>II.5.3. Données cliniques</i>	112
II.6. ASPECTS REGLEMENTAIRES	112

II.6.1. Calendrier.....	112
II.6.2. Indemnisation des patients.....	112
II.6.3. Autorisations réglementaires.....	113
II.6.4. Budget.....	113
III. RÉSULTATS ATTENDUS	114
III.1. SUR LE CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	114
III.2. SUR LES CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	115
IV. DISCUSSION	119
IV.1. FORCES	119
IV.2. LIMITES.....	119
IV.2.1. Effectif.....	119
IV.2.2. Caractéristiques individuelles.....	119
IV.2.3. Evaluation de la latéralité.....	120
IV.2.4. Suivi des patients – histoire naturelle de l’AMI.....	120
IV.3. PERSPECTIVES	121
IV.3.1. Une amélioration des connaissances sur l’AMI	121
IV.3.2. Un même phénomène pour différentes pathologies ?	122
IV.3.3. Une meilleure prise en charge des complications ?.....	122
IV.3.4. De nouvelles pistes thérapeutiques ?.....	123
IV.3.5. Un retour à l’activité physique dans de meilleures conditions ?.....	124
V. CONCLUSION	125
VI. BIBLIOGRAPHIE	126
VII. ANNEXES	137
VII.1. CAHIER D’OBSERVATION PATIENT – ÉTUDE CAMIK	137
VII.2. RESUME DU PARCOURS PATIENT – ÉTUDE CAMIK	154
VIII. RÉSUMÉS	155
VIII.1. RESUME – 300 MOTS.....	155
VIII.2. ABSTRACT - 276 WORDS.....	156

Liste des abréviations

- ❖ ACL : voir LCA
- ❖ ACL-RSI : Anterior Cruciate Ligament – Return to Sport after Injury
- ❖ AINS : Anti-Inflammatoire Non-Stéroïdien
- ❖ AKP : voir SFP
- ❖ AMI : Arthrogenic Muscle Inhibition
- ❖ AMS : Aire Motrice Supplémentaire
- ❖ AMT : Active Motor Threshold
- ❖ ATG : Arthroplastie Totale de Genou
- ❖ ATIH : Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
- ❖ BOLD : Blood-Oxygen-Level-Dependent
- ❖ CIC : Centre d'Investigation Clinique
- ❖ CIDN : Contrôle Inhibiteur Diffus
- ❖ CRF : Case Report Form
- ❖ DEVIN : Développement Et Validation de biomarqueurs en IRM et médecine Nucléaire
- ❖ DNIC : voir CIDN
- ❖ DTI : Diffusion Tensor Imaging
- ❖ EEG : Électroencéphalographie
- ❖ EMG : Électromyographie
- ❖ fMRI : voir IRMf
- ❖ FMRI : Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain (Centre de recherche basé à Oxford)
- ❖ FNM : Fuseau Neuro-Musculaire
- ❖ FSE : Fast Spin Echo
- ❖ GNRB : GeNuRoB
- ❖ HAS : Haute Autorité de Santé
- ❖ IKDC : International Knee Documentation Committee
- ❖ IMC : Indice de Masse Corporelle
- ❖ IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
- ❖ KOOS : Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score
- ❖ LCA : Ligament croisé antérieur
- ❖ LCL/LCM : Ligament Collatéral Latéral
- ❖ LCM : Ligament Collatéral Médial
- ❖ LLE : voir LCL
- ❖ LLI : voir LCM
- ❖ M1 : Aire motrice primaire
- ❖ M2 : Aire prémotrice
- ❖ MVC : Contraction Maximale Volontaire
- ❖ PAPI : Point d'Angle Postéro-Interne
- ❖ PAPL : Point d'Angle Postéro-Latéral
- ❖ PEM : Potentiel Évoqué Moteur
- ❖ PIA : Pression Intra-Articulaire
- ❖ RMT : Resting Motor Threshold
- ❖ S1 : Aire sensitive primaire
- ❖ SFP : Syndrome Fémoro-Patellaire
- ❖ SNC : Système Nerveux Central
- ❖ TEP : Tomographie par Émission de Positons
- ❖ TMS : Transcranial Magnetic Stimulation
- ❖ ToNIC: Toulouse NeuroImaging Center
- ❖ TTA : Tubérosité Tibiale Antérieure
- ❖ VFE : Valgus-Flexion-rotation Externe
- ❖ VSP : Voies Spino-Cérébelleuses
- ❖ WDR : Wide Dynamic Range

Table des illustrations

<i>Figure 1: Principaux reliefs osseux et éléments du complexe ménisco-ligamentaire du genou.</i>	22
<i>Figure 2 : Conception moderne du LCA, dites « en ruban » ou « rectangulaire ».</i>	22
<i>Figure 3: Coupe sagittale du LCA en IRM .</i>	23
<i>Figure 4 : Prédiction de la position de rupture du LCA à partir des données IRM des 30 patients de l'étude d'Owusu-Akyaw et coll.</i>	25
<i>Figure 5: Principales composantes mécaniques à risque de rupture du LCA.</i>	26
<i>Figure 6: Effets de la manœuvre de Lachman.</i>	27
<i>Figure 7: Manœuvre de Lachman.</i>	27
<i>Figure 8 : Recherche d'un tiroir antérieur à 90 degrés de flexion du genou.</i>	28
<i>Figure 9 : Pivot-shift test.</i>	29
<i>Figure 10 : Coupe sagittale montrant une rupture du LCA en séquence « STIR ».</i>	29
<i>Figure 11 : Représentation schématique de l'effet BOLD, issue du travail de Dinomais.</i>	32
<i>Figure 12 : Illustration du principe de base de l'IRMf, se basant sur la modification du flux sanguin cérébral et du contenu en oxyhémoglobine (effet BOLD).</i>	32
<i>Figure 13 : Exemple d'utilisation de la technique tenseur de diffusion (DTI) pour réaliser une tractographie.</i>	35
<i>Figure 14: Représentation schématique d'un milieu isotrope et d'un milieu anisotrope, accompagnés de la matrice de calcul.</i>	35
<i>Figure 15 : Représentation des homonculi sensitif et moteur d'après Penfield et Rasmussen.</i>	37
<i>Figure 16 : Représentation simplifiée de la motricité cérébrale.</i>	40
<i>Figure 17 : Schéma simplifié des étapes de la motricité cérébrale, adapté de Bioulac et coll par Dinomais.</i>	41
<i>Figure 18 : Représentation des principales aires corticales primaires et associatives impliqués dans la motricité-cérébrale selon Michael Dinomais.</i>	42
<i>Figure 19: Aspect clinique de l'AMI chez un patient atteint.</i>	45
<i>Figure 20 : Contraction maximale volontaire (MVC) et contraction maximale surimposée du quadriceps par la technique de twitch interpolation.</i>	46
<i>Figure 21 : Activation moyenne du quadriceps pour le côté atteint, sain et les membres contrôles dans les études incluses dans la revue de Hart et coll.</i>	51
<i>Figure 22 : Patient présentant une AMI.</i>	52
<i>Figure 23 : Manœuvre de fatigue des ischio-jambiers.</i>	53
<i>Figure 24 : Extension complète retrouvée après la manœuvre de fatigue des ischio-jambiers.</i>	53
<i>Figure 25 : Récupération de la contraction complète du quadriceps.</i>	54
<i>Figure 26 : Contraction isométrique du quadriceps.</i>	54
<i>Figure 27 : Enregistrements des réponses du nerf sciatique à différentes intensités de stimulation, permettant de mettre en lumière les différents types de fibres nerveuses</i>	56

<i>Figure 28 : Diagramme schématique résumant les mécanismes contribuant à l'AMI du quadriceps.</i>	69
<i>Figure 29 : Schématisation des couches de Rexed.</i>	70
<i>Figure 30 : Illustration de l'action de l'interneurone inhibiteur Ib lors du réflexe myotatique inverse.</i>	71
<i>Figure 31 : Le réflexe de flexion.</i>	73
<i>Figure 32 : Représentation des deux types de fuseau neuromusculaire.</i>	77
<i>Figure 33 : Représentation de la boucle gamma.</i>	77
<i>Figure 34 : Diagramme du modèle de désactivation entre le LCA et la boucle gamma selon Konishi.</i>	80
<i>Figure 35 : Illustration des voies-réflexes médullaires impliquées dans l'AMI par Marchand-Pauvert et coll.</i>	82
<i>Figure 36 : Mécanismes de l'analgésie, mise en situation du CIDN (DNIC loop).</i>	85
<i>Figure 37 : Seuil Moteur de Repos « Resting Motor Threshold » (RMT) dans l'étude de Héroux et Tremblay.</i>	88
<i>Figure 38 : Représentation schématique d'une période de silence cortical.</i>	89
<i>Figure 39 : Excitabilité corticomotrice, exploration des réflexes médullaires et activation volontaire du quadriceps dans les travaux de Lepley et coll.</i>	91
<i>Figure 40 : Ondes EEG les plus fréquemment rencontrées, et leur signification clinique sur l'activité cérébrale.</i>	94
<i>Figure 41 : Régions dont les activations diffèrent entre le groupe contrôle et le groupe atteint de rupture du LCA selon Kapreli et coll.</i>	99
<i>Figure 42 : Connectivité fonctionnelle chez les patients atteints de rupture du LCA dans l'étude de Diekfuss et coll.</i>	103
<i>Figure 43 : Carte représentant les données de connectivité fonctionnelle correspondant au réseau sensori-moteur au repos – Patient test, étude CAMIK.</i>	115
<i>Figure 44 : Carte d'activation cérébrale du genou droit, représentant les aires motrices activées lors d'une tâche d'imagination de flexion/extension du genou droit. Patient test, étude CAMIK.</i>	116
<i>Figure 45 : Carte d'activation cérébrale du genou gauche, représentant les aires motrices activées lors d'une tâche d'imagination de flexion/extension du genou gauche. Patient test, étude CAMIK.</i>	117
<i>Figure 46 : Place de CAMIK dans les mécanismes actuels régissant l'AMI.</i>	121
<i>Tableau 1 : Classifications relatives aux fibres nerveuses et à leurs fonctions.</i>	55
<i>Tableau 2 : Caractéristiques des motoneurones γ.</i>	76
<i>Tableau 3 : Études ayant montré l'impact de la pratique d'une activité sportive ou musicale sur l'activation cérébrale.</i>	93
<i>Tableau 4 : Récapitulatif de suivi de chaque participant à l'étude CAMIK.</i>	109

I. INTRODUCTION

La rupture du LCA est une lésion très fréquente chez l'adulte jeune et sportif (1). Outre la reconstruction chirurgicale - amenant à un genou stable - la prévention et la lutte contre les complications sont primordiales pour la restauration d'un genou fonctionnel.

Parmi celles-ci, on distingue l'AMI - « Arthrogenic Muscle Inhibition » - que l'on peut définir comme un déficit d'extension du genou causé par une sidération arthrogénique du muscle quadriceps fémoral, et une hypertonie réflexe des muscles ischio-jambiers. Ce phénomène, d'apparition précoce, fait rapidement le lit d'une raideur articulaire, et semble être le point de départ d'autres complications à court et long termes comme l'amyotrophie de la cuisse, l'instabilité dynamique, ou la gonarthrose (2–6).

Or, l'efficacité de sa prise en charge est actuellement modeste (7), notamment en raison de la connaissance incomplète des mécanismes sous-tendus par ce phénomène. L'amélioration des connaissances sur l'AMI est donc un réel enjeu pour déterminer des stratégies de prise en charge efficaces chez les patients atteints, et d'éviter ces complications.

Les travaux de neurophysiologie sur le sujet ont permis d'identifier plusieurs mécanismes physiopathologiques aux niveaux périphérique et médullaire (8–10). Cependant, ces mécanismes ne permettent pas à eux seuls d'expliquer le phénomène dans son entièreté, laissant penser qu'il en existe d'autres où que ceux existants possèdent encore des inconnues.

Plusieurs études ont suggéré l'existence d'un lien entre la rupture du LCA et une réorganisation au niveau encéphalique. Quelques travaux utilisant l'IRM fonctionnelle cérébrale ont déjà mis en évidence une réorganisation fonctionnelle de l'activation cérébrale lors de ruptures du LCA, qu'une reconstruction ait été réalisée (11,12) ou non (13–15).

Cependant, aucune étude n'a encore utilisé l'IRMf pour évaluer l'existence d'une réorganisation similaire dans le cadre de l'AMI. L'étude CAMIK, a pour objectif d'étudier les différences d'activation cérébrale induites par l'AMI dans une population de patients atteints de rupture du LCA.

Cette thèse fonde tout d'abord le rationnel scientifique de l'étude CAMIK, puis en fait une présentation détaillée. Elle comporte plusieurs parties :

- la première permet de nous intéresser à la rupture du ligament croisé antérieur, l'IRM fonctionnelle, le contrôle moteur, la plasticité cérébrale, et d'inscrire ces notions dans l'état de la recherche actuelle sur l'AMI,

- la seconde présente l'étude CAMIK dans ses objectifs et son design,
- la troisième dévoile les résultats que nous pouvons espérer obtenir,
- la dernière aborde les forces et limites de ce projet, et des perspectives qu'il peut nous apporter dans la prise en charge des patients atteints d'AMI.

I.1. Le ligament croisé antérieur et sa rupture

I.1.1. Anatomie (16)

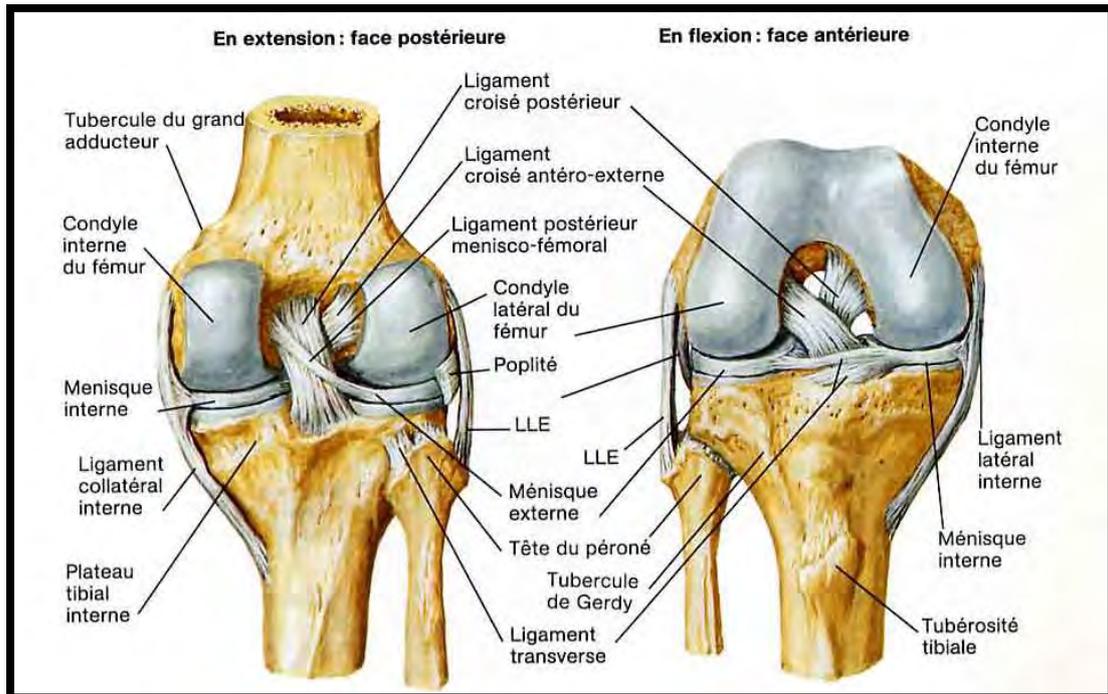


Figure 1: Principaux reliefs osseux et éléments du complexe ménisco-ligamentaire du genou. La patella et la capsule n'ont pas été décrites pour mieux exposer les structures. (17)

Plusieurs descriptions anatomiques du LCA existent. Les premières descriptions débattaient sur le nombre de faisceaux qui le composent (de 1 à 3 selon les sources) (18). Les travaux les plus récents le décrivent désormais comme un ligament unifasciculaire, enroulé comme un ruban (19,20). Cette torsion du ligament donne alors à l'examineur un « effet de faisceaux », expliquant les discordances sur leur nombre.

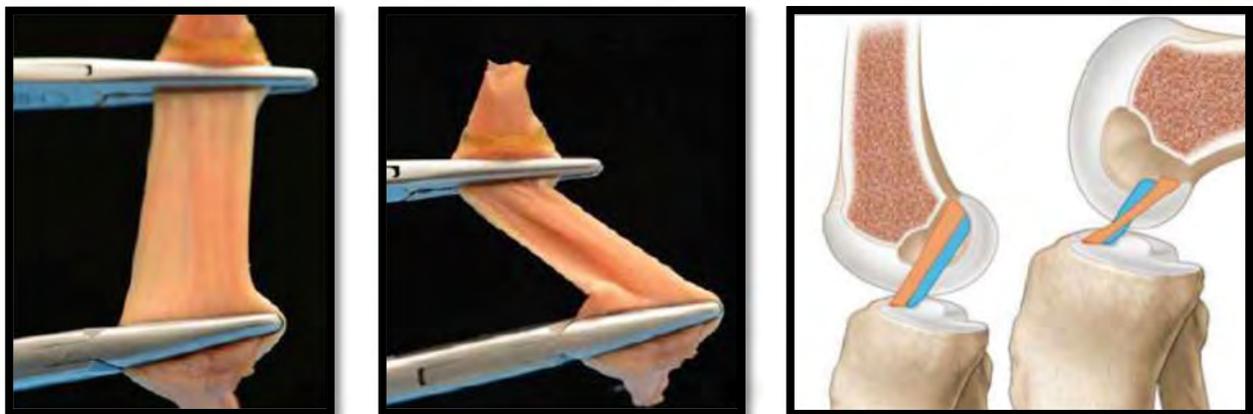


Figure 2 : Conception moderne du LCA, dites « en ruban » ou « rectangulaire » (image de gauche). La torsion du ligament sur lui-même au cours de la flexion du genou lui confère un effet de faisceau (« Bundle effect ») (images centrale et de droite).

La vascularisation du LCA est assurée par une artère sagittale née d'un tronc commun vascularisant aussi le ligament croisé postérieur (artères géniculées). Le LCA est entouré d'un manchon synovial, faisant office de lame porte-vaisseaux.

Histologiquement, il est composé de fibres de collagène et de glycosaminoglycanes. Le collagène de type I représente 90% du collagène, et confère au LCA une matrice résistante, inextensible. Le type III représente les 10% restants. Il est recouvert d'une membrane fibreuse, et d'un tissu synovial. Il est également doté de plusieurs capteurs mécaniques, appelés mécanocapteurs ; ces derniers lui confèrent une sensibilité à l'étirement, à l'accélération et aux mouvements rapides. Une description détaillée des mécanocapteurs est disponible dans la partie I.3.3.1.2.



Figure 3: Coupe sagittale du LCA en IRM (séquence « T2 FSE »). On visualise également l'insertion distale du ligament croisé postérieur (21)

I.1.2. Epidémiologie: incidence et facteurs de risque

La rupture du LCA est très fréquente chez l'adulte jeune et sportif. L'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH) recense en France 49 447 reconstructions en 2015 (1) contre 32 333 en 2008 selon l'HAS (22). Aux Etats-Unis, l'incidence est estimée à environ 200 000 ruptures du LCA par an (23), avec une incidence de 6.5/100000 expositions chez des sportifs lycéens (24). Ces ruptures surviennent habituellement dans le cadre d'accidents sportifs

lors de contact ou lors de réception de saut, de décélération, de changement de direction, sans contact (70-80%).

Les facteurs de risque de rupture du LCA sont multiples, et certains restent aujourd'hui débattus. On distingue alors les facteurs de risque (25,26) :

- intrinsèques : un antécédent de rupture ou de reconstruction du LCA, le sexe féminin, prédisposition familiale, la présence d'une échancrure intercondylienne de taille réduite, une diminution de la profondeur de la concavité du plateau tibial, une pente tibiale augmentée, une hyperlaxité antéro-postérieure ;
- extrinsèques : la pratique de sports pivots (basket, football, rugby, ski, volleyball), le niveau de compétition, la surface des terrains, un déséquilibre neuro-musculaire entre les extenseurs et les fléchisseurs du genou, l'équipement et la préparation physique ;

I.1.3. Diagnostic

I.1.3.1. Mécanismes lésionnels

La rupture du LCA est due au dépassement des capacités de résistance du ligament, et les mécanismes de rupture sont variés. Les plus fréquents ont été colligés par Rodineau en 2014 (27):

- le valgus-flexion-rotation-externe (VFE), où la lésion du LCA est souvent associée à une lésion du LCM et du ménisque interne (« triade terrible ») ;
- le varus ou valgus-flexion-rotation interne, provoquant successivement une atteinte du LCA, du plan capsulo-ligamentaire externe (PAPE et LCL) et du ménisque externe ;
- la rotation interne forcée pure, pied fixe au sol, (mauvaise réception de saut, changement de direction), qui est le mécanisme le plus spécifique à une lésion isolée du LCA qui vient s'enrouler brutalement autour du ligament croisé postérieur ;
- l'hyperextension (shoot dans le vide), qui entraîne également une rupture isolée du LCA ;
- Les chocs violents en valgus ou varus forcés sur un genou en extension, qui peuvent entraîner des lésions souvent graves, comme la luxation du genou.

Une étude récente montre que l'ensemble de ces mécanismes indirects aboutiraient in fine

à une seule et même position « critique » lors de laquelle se produirait la rupture du LCA (cf. Figure 4) (28). Les images IRM de 30 participants (15 hommes et 15 femmes) ayant subi une rupture du LCA de moins d'un mois par mécanisme indirect ont été examinées et compilées. L'objectif principal était de déterminer s'il existait des positions de rupture différentes chez les femmes et les hommes, qui pourraient alors expliquer la sur-représentation des lésions du LCA chez les femmes. Aucune différence statistiquement significative entre les hommes et les femmes n'a été décelée dans la position du genou au moment de la lésion, en ce qui concerne la flexion du genou ($p= 0,66$), le valgus ($p=0,87$), la rotation tibiale interne ($p=0,26$) et la translation tibiale antérieure ($p=0,18$). La position « critique » prédite, visible ci-dessous, se rapproche de la position rencontrée dans la luxation fémoro-tibiale antérieure.

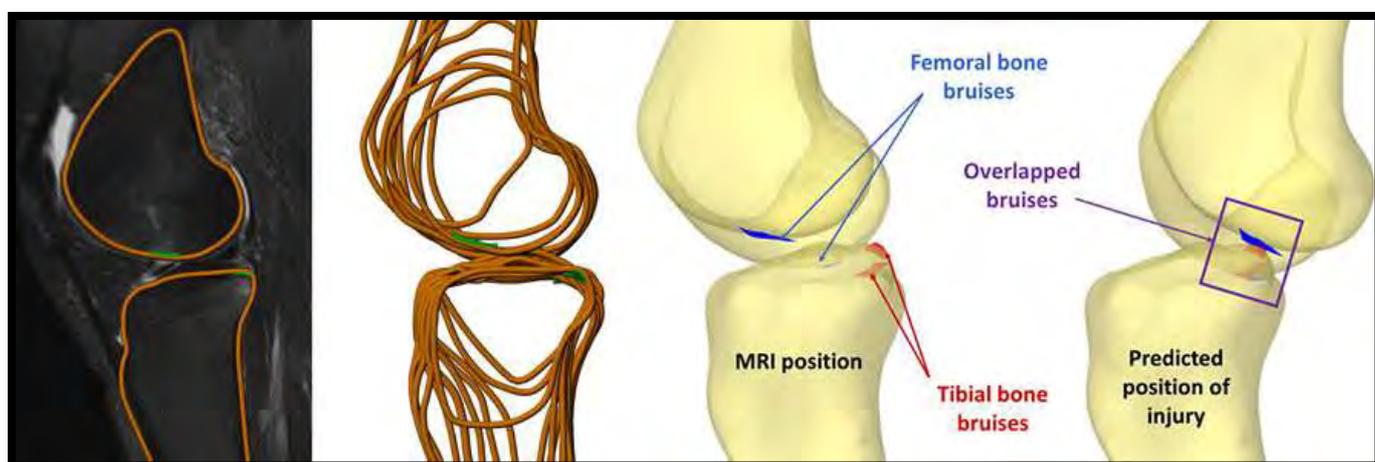


Figure 4 : Prédiction de la position de rupture du LCA à partir des données IRM des 30 patients de l'étude d'Owusu-Akyaw et coll (28). Les hypersignaux T2 montrent les contusions osseuses tibiales et fémorales, et permettent de reconstituer la position du genou à un moment proche de la rupture du LCA. Notons que cette position s'approche de la position de luxation antérieure de genou.

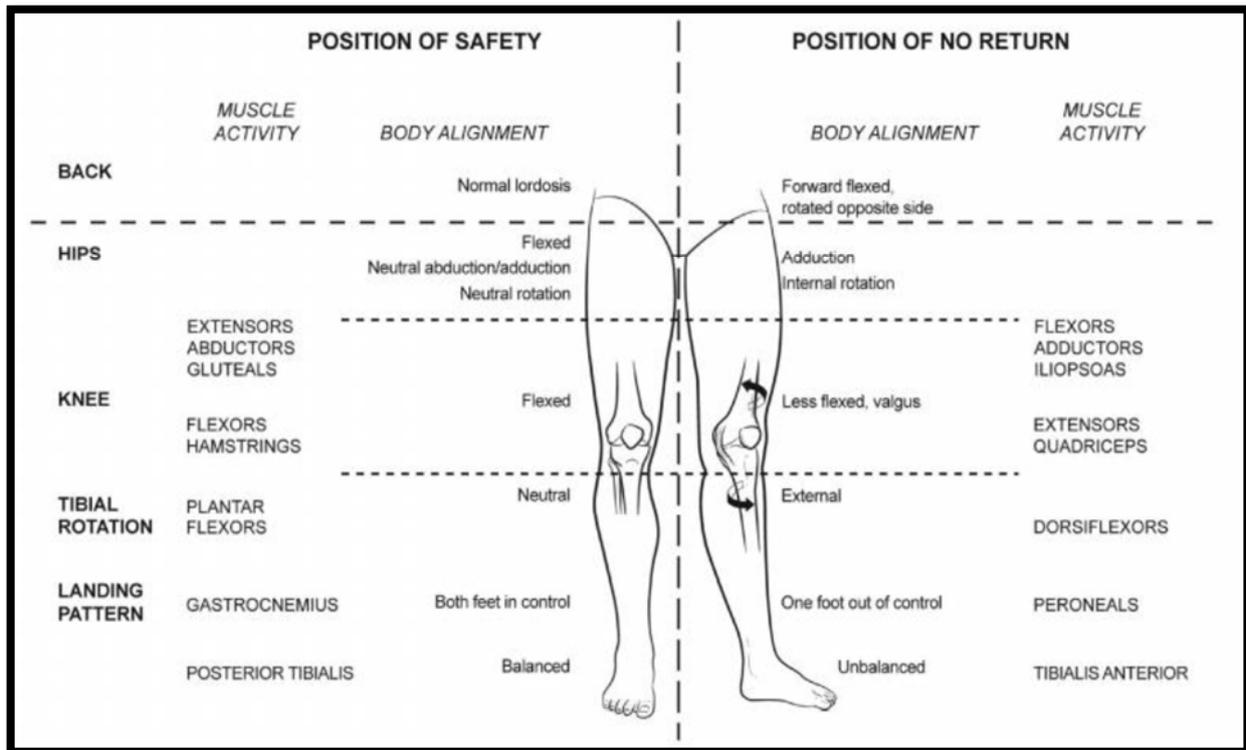


Figure 5: Principales composantes mécaniques à risque de rupture du LCA (29).

I.1.3.2. Clinique

En aigu, s'associent dans des degrés variables :

- un épanchement ;
- des douleurs ;
- une instabilité ;
- une mauvaise fonction du genou.

La rupture du LCA s'accompagne d'un mouvement anormal entre le tibia et le fémur : la laxité. Elle se compose :

- d'un mouvement de translation antéro-postérieur,
- d'une composante rotatoire du tibia autour du fémur.

Le diagnostic de rupture est clinique, avec la mise en évidence d'un arrêt mou et retardé lors de la manœuvre de Lachman. Ce test est le plus valide pour le diagnostic, avec une sensibilité de 85% (IC95 = 83-87 %) et une spécificité de 94% (IC95 = 92-95 %). Il s'effectue le patient en décubitus dorsal, les muscles de la cuisse relâchés. Le genou fléchi à 30 degrés,

une main fixe la partie inférieure de la cuisse, l'autre tient fermement la partie supérieure de la jambe. L'examineur réalise alors une translation antérieure du tibia tout en maintenant la cuisse dans sa position initiale. Le test est négatif lorsque l'on se retrouve face à un arrêt dur et précoce, signe que le ligament remplit son rôle de frein dans la translation antérieure du tibia sur le fémur. La présence d'un arrêt mou signe alors la rupture complète, et celle d'un arrêt dur mais retardé, la rupture partielle (30,31).



Figure 7: Manœuvre de Lachman. Source : educomonlinece.com

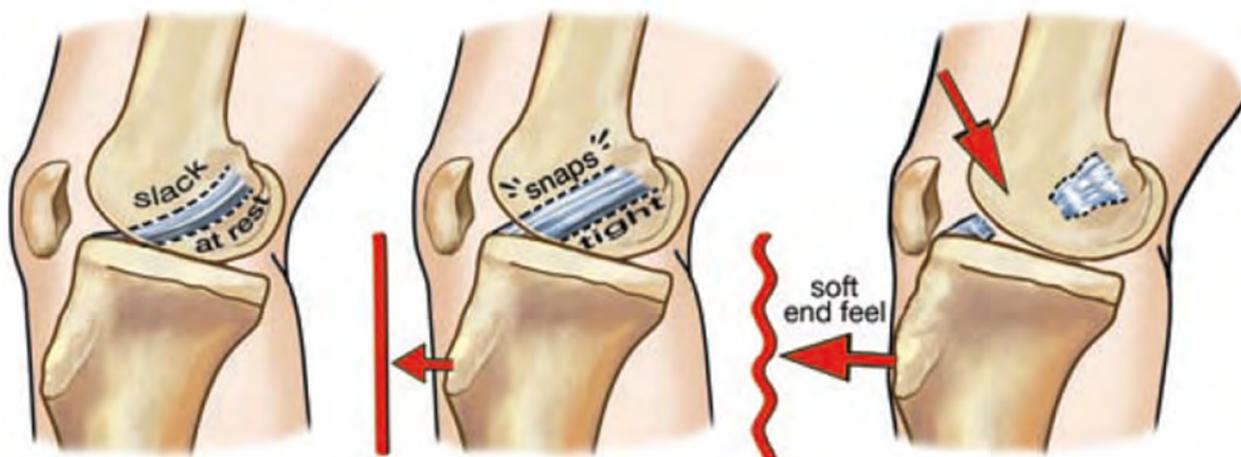


Figure 6: Effets de la manœuvre de Lachman. Au repos en décubitus dorsal (figure de gauche), le LCA est légèrement détendu. La mise en tension du LCA intègre (figure centrale) empêche précocement la translation antérieure du tibia et donne alors l' "arrêt dur" clinique. Dans le cas d'une rupture du LCA (figure de droite), la manœuvre devient alors positive, l' "arrêt mou" étant dû à la mise en tension du plan capsulo-ligamentaire postérieur.

On pratique ensuite la recherche d'un tiroir antérieur, le genou plié entre 60 et 90 degrés. La sensibilité et la spécificité du test sont respectivement de 56 % et 92 % (32). Il témoigne le plus souvent d'une lésion du croisé antérieur et d'une des structures périphériques (coques postérieures, ménisques). Le patient est couché, l'examineur saisit le membre inférieur juste en-dessous du genou, le pied étant fixé sur la table par l'examineur. Il mobilise ensuite le membre inférieur vers l'avant. En cas de test positif, les plateaux tibiaux s'avancent et tendent la peau qui les recouvre.

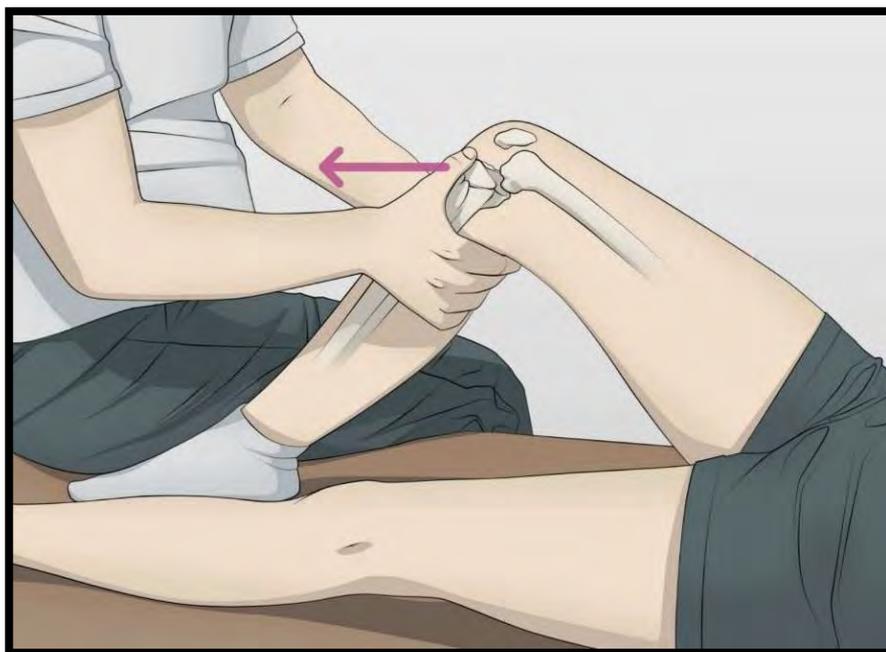


Figure 8 : Recherche d'un tiroir antérieur à 90 degrés de flexion du genou (33).

Enfin, la recherche d'un ressaut rotatoire est réalisée par la manœuvre du « Pivot-shift ». Le thérapeute place une main à la face latérale du genou, et une autre au niveau du pied du sujet. Cette dernière amène le genou en rotation interne, tandis que l'autre induit un valgus du genou. Tout en maintenant cette torsion, le thérapeute va fléchir le genou du sujet à partir d'une position d'extension. Le test est positif à l'apparition d'un ressaut rotatoire entre 20 et 40 degrés de flexion du genou, dû à la réduction en arrière du compartiment latéral du tibia.

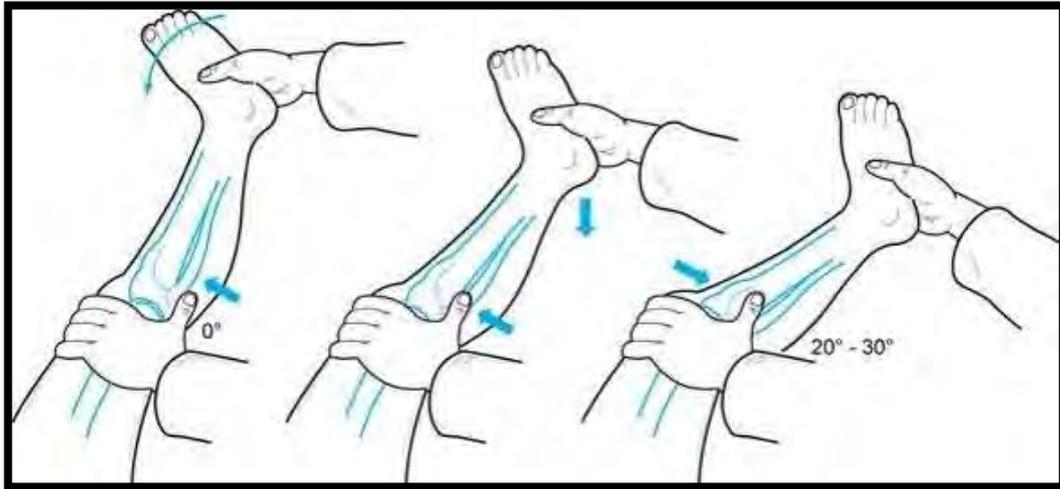


Figure 9 : Pivot-shift test (34).

I.1.3.3. Paraclinique

Toute suspicion diagnostique de rupture de LCA amène à la réalisation d'une IRM. Cet examen possède un objectif double : la confirmation diagnostique de rupture du LCA, mais aussi l'appréciation d'éventuelles lésions associées. Il est admis cet examen possède une sensibilité de 76% et une spécificité de 95% (35).



Figure 10 : Coupe sagittale montant une rupture du LCA en séquence « STIR ».
Source : Dr Ian Bickle, Radiopaedia.org, rID: 30245

I.2. IRM fonctionnelle et contrôle moteur

Préalablement à l'étude de l'AMI, il semblait important d'intégrer dans cette partie les notions de connectivité cérébrale et de contrôle moteur. Ces concepts seront abordés au travers de l'IRM cérébrale fonctionnelle (IRMf, ou « fMRI » en anglais), technique d'imagerie utilisée dans notre étude. Nous limiterons notre étude du contrôle moteur au niveau médullaire (pré-synaptique) dans cette partie, les relais médullaires et périphériques étant détaillés dans la partie suivante.

I.2.1. Technique utilisée : l'IRM fonctionnelle cérébrale

Le développement de la neuro-imagerie structurale - et surtout de l'IRM fonctionnelle - a permis de d'accélérer depuis plus de vingt-cinq ans l'acquisition des connaissances disponibles dans l'étude de la motricité et de la plasticité cérébrales. Il nous semble nécessaire de présenter dans cette partie les principes généraux de l'IRM fonctionnelle appliquée au cerveau afin de percevoir au mieux les possibilités et les limites de cette méthode.

I.2.1.1. Trois types de connectivité

Avec le même appareil d'imagerie, il est possible de réaliser à la fois une imagerie anatomique (aussi appelée « structurale ») et une imagerie fonctionnelle. A l'heure actuelle, on dénombre 3 types de connectivité cérébrale (36–38) : la connectivité structurale, la connectivité fonctionnelle, et la connectivité effective. Nous nous attarderons sur la connectivité fonctionnelle, puisqu'elle est celle sur laquelle se focalise notre étude.

I.2.1.1.1. Connectivité fonctionnelle

La connectivité fonctionnelle peut être étudiée selon différents types de modalités électrophysiologiques : l'électroencéphalographie, la magnétoencéphalographie, la tomographie par émission de positons (TEP) et par IRMf. Nous nous concentrons ici sur l'IRMf. Cette IRMf permet de localiser des activations et d'étudier la force des connexions entre les différentes localisations actives. On parle alors de connectivité fonctionnelle lorsque l'on étudie la cohérence des activations dans le temps entre deux aires qui doivent travailler ensemble, s'activer et se désactiver de façon synchrone. L'IRMf peut se réaliser soit au repos

« resting-state fMRI », soit lors d'une tâche (par exemple, une tâche motrice). Il est important de noter dès à présent qu'il existe un paradigme en IRMf, selon lequel la visualisation d'une activation cérébrale dans une zone précise est observée à travers la variation locale du débit sanguin cérébral, et non à travers la visualisation directe d'une activité neuronale.

1.2.1.1.1.1. L'hémoglobine comme agent de contraste endogène

L'hémoglobine possède des propriétés magnétiques différentes en fonction de son degré d'oxydation, et en fait donc un agent de contraste idéal puisqu'elle est déjà présente dans l'organisme. En effet, en séquence écho de gradient, l'oxyhémoglobine est diamagnétique alors que la désoxyhémoglobine est paramagnétique. Il convient de différencier ces deux propriétés :

- Une molécule paramagnétique est une molécule ne possédant pas d'aimantation spontanée mais qui, dans un champ magnétique, acquiert une aimantation dirigée dans le même sens que ce champ d'excitation ;
- Une molécule diamagnétique est une molécule qui, lorsqu'elle est soumise à un champ magnétique, possède une très faible aimantation opposée au champ extérieur, et donc génère un champ magnétique opposé au champ extérieur.

Ainsi, la présence de désoxyhémoglobine entraîne une diminution de signal recueilli en résonance magnétique nucléaire. L'hémoglobine seule - mais surtout le rapport oxyhémoglobine / désoxyhémoglobine - sont donc des outils parfaits pour être utilisés comme agent de contraste endogène.

1.2.1.1.1.2. Activation cérébrale et effet BOLD

Un des grands autres principes de l'IRMf repose sur l'effet BOLD (« blood-oxygen-level-dependent »). Il est directement en lien avec ce qui a été énoncé plus haut, à savoir qu'en IRMf l'activation cérébrale est interprétée au travers des variations du débit sanguin cérébral et non par la mesure directe d'une activité neuronale.

Cet effet est lié à la modification du flux sanguin cérébral induit par l'activation cérébrale d'une zone du cerveau. Prenons l'exemple d'une tâche motrice simple générant des potentiels d'action, lesquels entraînent alors une demande supplémentaire en substrats énergétiques (oxygène et glucose) de l'ordre de 5%. Pour répondre à ce besoin, le cerveau déclenche alors une augmentation du flux sanguin cérébral, d'environ 50%.

Effet **B**lood **O**xxygen **L**evel **D**ependant (BOLD)

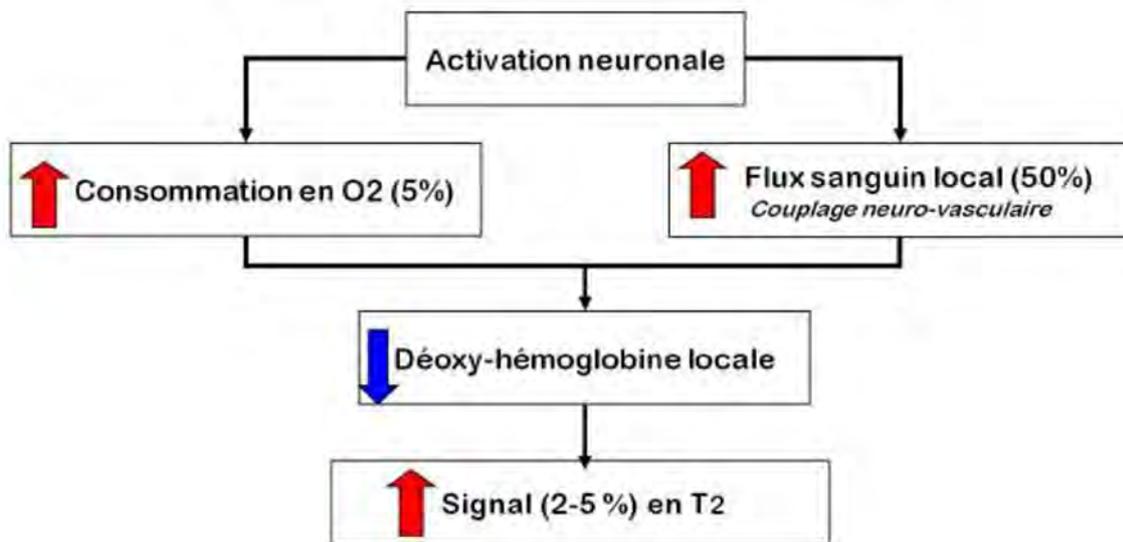


Figure 11 : Représentation schématique de l'effet BOLD, issue du travail de Dinomais (39).

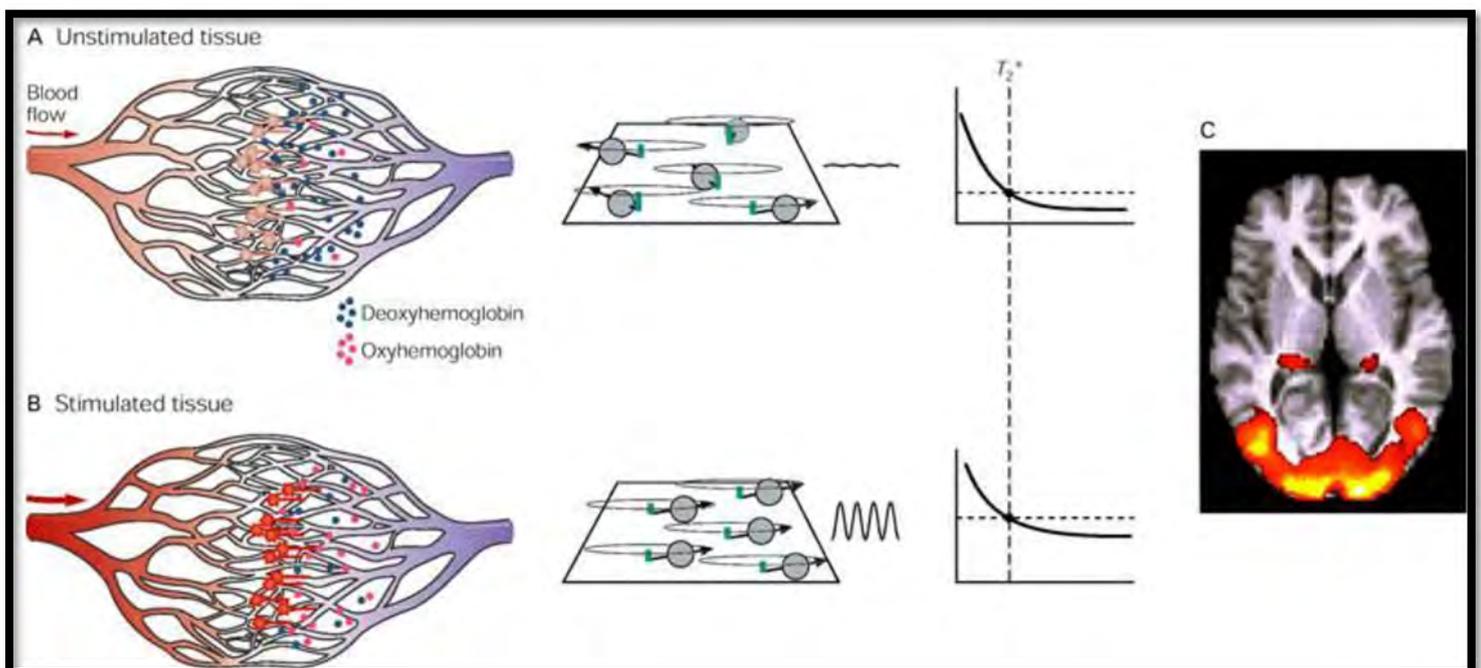


Figure 12 : Illustration du principe de base de l'IRMf, se basant sur la modification du flux sanguin cérébral et du contenu en oxyhémoglobine (effet BOLD). Figure issue de Principles of Neuroscience (40).

Cette réponse hémodynamique n'est pas instantanée, et atteint son pic après 4 à 6 secondes du début de la tâche. Dans le même temps, la fraction d'extraction de l'oxygène diminue. Ces deux phénomènes ont pour conséquence d'augmenter la concentration en oxyhémoglobine de façon importante, alors que la concentration en désoxyhémoglobine chute notamment dans les territoires de drainage de la zone activée, pour se stabiliser ensuite en plateau pendant 8 à 10 secondes ; puis après dix secondes, les quantités respectives de désoxyhémoglobine et oxyhémoglobine retournent progressivement à leur état basal, conjointement à un retour à l'état antérieur du débit sanguin cérébral.

La modification du rapport oxyhémoglobine / désoxyhémoglobine au cours de cette séquence permet de l'utiliser comme agent de contraste endogène. L'interprétation de ce signal IRM, en utilisant des séquences de type « echoplanar imaging », permet de détecter l'effet BOLD, et de visualiser les zones du cerveau activées.

Il convient toutefois de préciser que la corrélation temporelle entre activité neuronale et changements hémodynamiques et métaboliques n'est pas encore complètement comprise.

1.2.1.1.1.3. L'IRMf «de repos» (« resting state »)

Il est possible de réaliser une analyse de la connectivité fonctionnelle du cerveau au repos afin d'apprécier les connexions et réseaux neuronaux (41). Cette technique est appelée « resting state fMRI ». L'absence de tâche cognitive spécifique fait que ce mode d'IRM est donc facilement « standardisable » et ne dépend pas du niveau de performance du sujet.

Les intérêts sont multiples afin d'étudier les modifications éventuelles de la connectivité au repos de zones fonctionnellement liées lors de la survenue d'un événement extérieur (dans notre cas, l'AMI). C'est pourquoi cette technique est fréquemment utilisée dans les études de neuro-imagerie.

1.2.1.1.1.4. Pré-traitement des données IRMf

Le rehaussement du signal IRM lors d'une tâche motrice comparativement à l'état de repos reste modeste, de l'ordre de 2 à 5 %. La bonne interprétation de ce signal passe donc irrémédiablement par une phase de pré-traitement. Les données brutes IRM acquises sont aussi prétraitées afin de corriger les principaux artefacts d'acquisition (recalage temporel des données et correction des mouvements de la tête par exemple).

I.2.1.1.2. Connectivité structurelle

L'étude de la connectivité structurelle repose sur le principe de la tractographie. Ce principe consiste en la reproduction probabiliste des faisceaux.

En IRM, l'analyse anatomique permet d'analyser la substance grise en séquence T1. Il est également possible d'analyser la substance blanche (myéline) en imagerie tenseur de diffusion (séquence « DTI »), qui consiste à exciter dans un premier temps les molécules d'eau, puis analyser dans quelles direction ces molécules excitées diffusent. Plusieurs cas de figure existent alors :

- les molécules diffusent librement, sans direction prédominante : on parle alors d'isotropie, ce qui sous-entend que les molécules d'eau ne sont pas guidées dans une direction particulière, et qu'aucun substratum anatomique (telles des fibres corticomotrices) ne vient guider leur direction de relâchement.
- les molécules diffusent selon une direction préférentielle, renseignant alors sur le fait qu'elles sont « engainées » dans un même substratum anatomique. Généralement, dans la mise en évidence d'une fibre, ces molécules peuvent diffuser soit dans le sens antérograde, soit dans le sens rétrograde de cette dernière. Les fibres sont alors précisées selon le degré d'anisotropie.

La tractographie s'affaire alors, par le biais de matrices et d'algorithmes mathématiques, à recréer de façon probabiliste les différentes fibres et leur organisation en faisceaux.

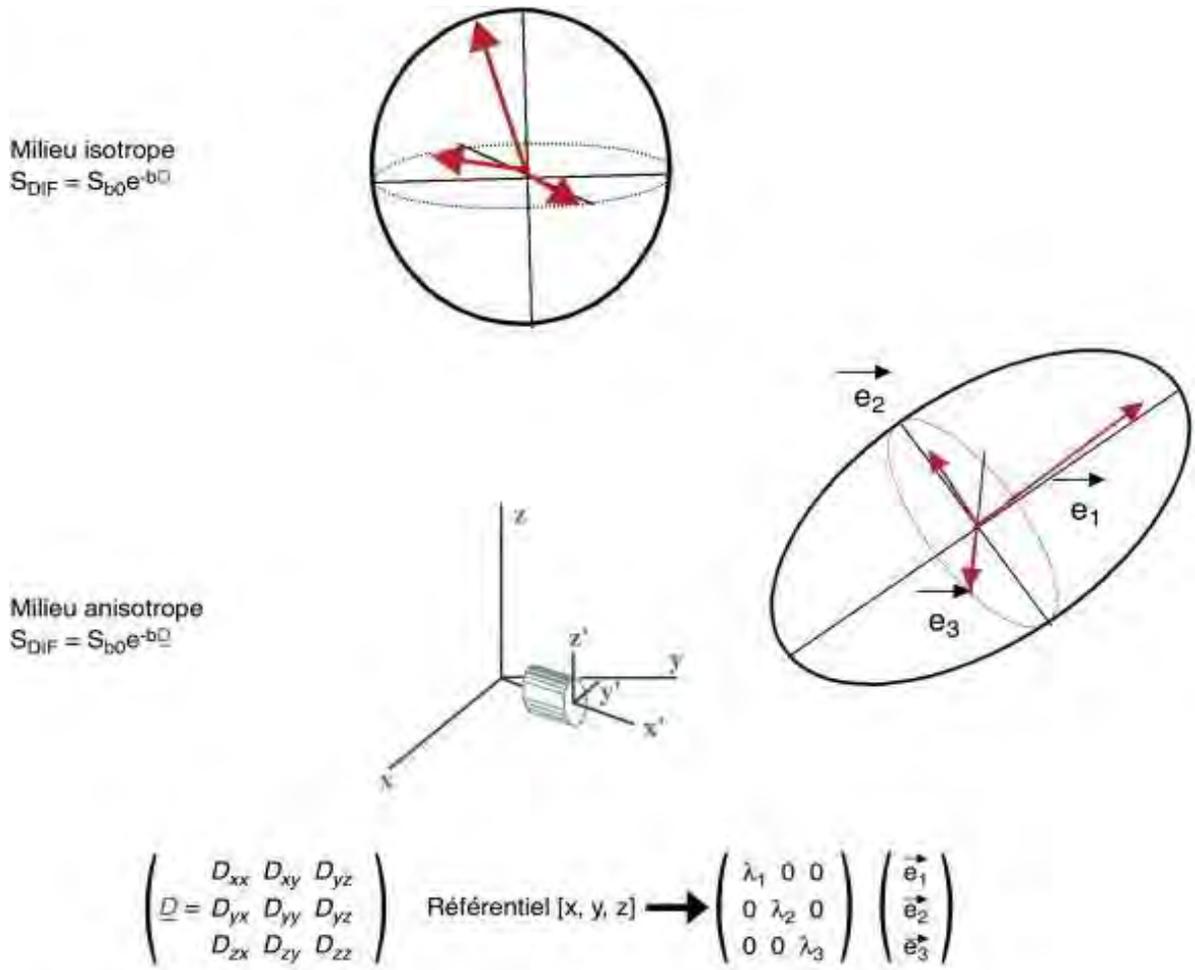


Figure 14: Représentation schématique d'un milieu isotrope et d'un milieu anisotrope, accompagnés de la matrice de calcul (40).

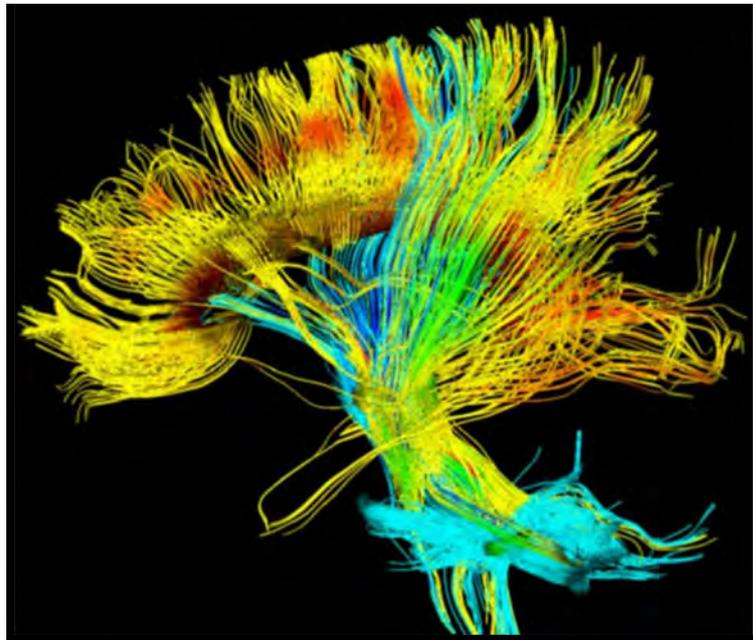


Figure 13 : Exemple d'utilisation de la technique tenseur de diffusion (DTI) pour réaliser une tractographie (41).

I.2.1.1.3. Connectivité effective (38)

La connectivité effective est une notion plus précise de l'interaction entre les aires cérébrales. Elle est définie comme l'influence qu'un système neuronal exerce sur un autre, directement ou indirectement. Au-delà de la simple corrélation d'activité fonctionnelle entre des régions cérébrales, elle permet donc de tester le sens de circulation de l'information et de déterminer la hiérarchie d'influence et de dépendance pour des aires cérébrales connectées. Les principales techniques permettant cette analyse sont la modélisation en équations structurelles (« Structural Equation Modeling ») (42) et les modèles causaux dynamiques (« Dynamic Causal Modeling ») (43).

I.2.2. Contrôle moteur

I.2.2.1. Evolution des concepts

Les aires décrites ci-dessous sont classées selon la classification de Brodmann, en utilisant l'acronyme « BA » signifiant « Brodmann Area ». Le cortex moteur sera dénommé « M1 ».

Pierre Flourens énonçait, au XIXe siècle, une conception « unitaire » du cerveau, où le cortex était un ensemble indivisible doté des mêmes caractéristiques et propriétés. Au XXe siècle, le neurochirurgien Wilder Penfield s'associe à Théodore Rasmussen pour étudier les cerveaux de 400 patients en micro-stimulation électrique. C'est alors qu'en 1950, l'homonculus moteur et l'homonculus sensitif sont créés, apportant ainsi une vision « localisationniste » des fonctions cérébrales (44). Le cortex moteur est alors défini comme toute zone cérébrale électriquement excitable ; le cortex sensitif, quant à lui, désigne toute région cérébrale où la stimulation provoque des picotements dans une région du corps. Cette vision du corps fera l'objet d'une révision en 1978.

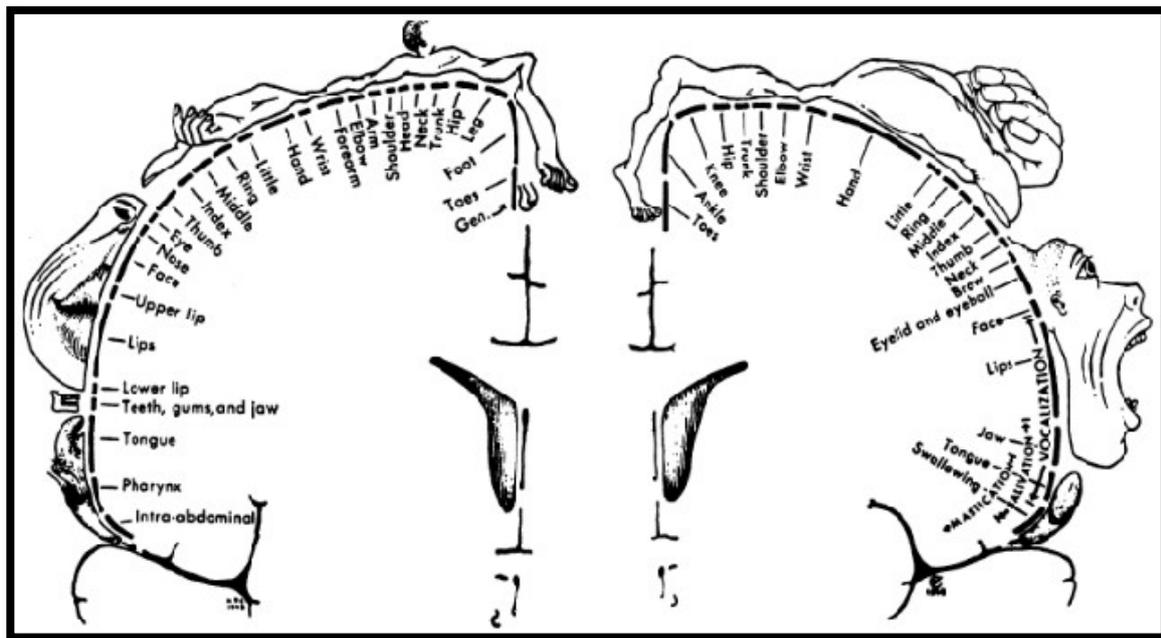


Figure 15 : Représentation des homonculi sensitif (à gauche) et moteur (à droite) d'après Penfield et Rasmussen (44).

A ces deux visions s'intègre une troisième, plus moderne, dite « connectiviste » (45). Cette vision associe chaque processus cognitif à l'activité globale d'un réseau de modules localisés fonctionnant en parallèle et à la constitution d'une mémoire dynamique. Cette vision s'intègre dans les modèles actuels de la recherche scientifique actuelle.

I.2.2.2. Structures, localisation et rapports

I.2.2.2.1. Structures

Sur le plan cytoarchitectonique, le cortex moteur est un cortex hétérotypique agranulaire à six couches. C'est la cinquième couche (dite « couche pyramidale interne ») qui abrite les neurones pyramidaux géants (ou cellules de Betz) dont la taille atteint quelques dixièmes de millimètre et qui projettent leurs longs axones sur les motoneurones et les interneurones, formant le faisceau corticospinal de la moelle épinière.

Ce cortex moteur contient plusieurs cellules motrices appelées « corticomotoneurones » :

- dans la partie rostrale, les cellules de Betz, participant au faisceau pyramidal. Leur rôle serait de moduler en partie l'activité motrice. Ces cellules réalisent une connexion disynaptique dans la corne antérieure de la moëlle avec les motoneurones alpha ;
- dans la partie caudale de M1, d'autres corticomotoneurones établissent une connexion monosynaptique descendante dans la corne antérieure de la moëlle avec les motoneurones α . Cette organisation serait responsable de la dextérité fine manuelle et digitale (46), puisqu'elle permet alors d'activer différents muscles de façon synergique. Cette voie, phylogénétiquement parlant, est spécifique à l'humain (comparativement aux primates non humains).

Ces distinctions ont amené Rathelot et Strick (46) à différencier deux sous-régions de M1:

- un « old » M1, pour la partie rostrale, influençant et modulant les efférences motrices au moyen de mécanismes spinaux indirects et par le biais des cellules de Betz,
- un « new » M1, pour la partie caudale, ayant un contrôle direct sur l'exécution du mouvement.

Bien qu'une dichotomie soit faite ici, il faut noter que les corticomotoneurones ne sont pas spécifiques d'un unique motoneurone α ; en effet, il existe des projections d'un seul corticomotoneurone vers plusieurs motoneurones α , permettant ainsi la commande de plusieurs muscles. Il a aussi été montré que la stimulation d'un unique neurone permettait l'activation de plusieurs muscles (47,48), et que la stimulation d'un muscle pouvait s'obtenir par la stimulation de neurones différents de M1 (49).

Ces corticomotoneurones forment alors le faisceau pyramidal. Il convient de noter que seulement 5 % des projections de M1 sur la moelle sont issues des cellules de Betz ; le reste des projections émane des autres cellules pyramidales de la couche V distinctes des cellules de Betz que l'on trouve dans M1, dans le cortex prémoteur, dans l'Aire Motrice Supplémentaire, dans le cortex cingulaire moteur et dans le cortex pariétal (fibres non-motrices dans ce cas, cf. infra).

I.2.2.2.2. Localisation et rapports

D'un point de vue anatomique, le cortex moteur est situé dans la partie postérieure du lobe frontal, au niveau de la région caudale de la circonvolution frontale ascendante en avant du sillon central, dans l'aire 4 de Brodmann (BA4).

A ce cortex moteur primaire M1 est associé le cortex moteur secondaire (M2), aussi appelé cortex pré-moteur. Ce cortex pré-moteur comprend :

- Le cortex prémoteur latéral, à la surface externe du lobe frontal, en avant de M1, et qui contrôle l'organisation des mouvements des muscles proximaux et de ceux du tronc ;
- L'Aire Motrice Supplémentaire (AMS) (BA6) qui coordonne et planifie les gestes complexes impliquant une séquence de mouvements ou la coordination de plusieurs membres. Cette AMS est située en avant du cortex moteur, sur la face interne des deux hémisphères ;
- On y adjoint parfois le cortex pariétal postérieur, impliqué dans la transformation des informations visuelles en informations spatiales, indispensables au guidage des mouvements.

Initialement, une conception « classique » du cortex moteur le définissait comme l'association des aires BA4 (cortex moteur primaire) et BA6 (cortex prémoteur). On sait désormais que cette vision est réductrice. Les neurones pyramidaux de BA4 reçoivent des afférences somatotopiques provenant du cortex sensitif primaire (S1) (Aires BA1, BA2, BA3) et du cortex pariétal postérieur (BA5).

Le cortex moteur primaire reçoit aussi des « inputs » sensoriels des ganglions de la base et du cervelet en faisant relais avec les noyaux du thalamus ventrolatéral. Réciproquement, BA4 envoie des inputs au niveau des ganglions de la base, permettant ainsi de véritables circuits en boucle (« loops »). Ces circuits contrôlent l'exécution effective du mouvement, mais aussi des processus moteurs plus complexes, comme la préparation motrice et la sélection du mouvement

(50,51). Nous verrons plus bas que la réalisation du mouvement implique l'activation de nombreuses autres régions que M1.

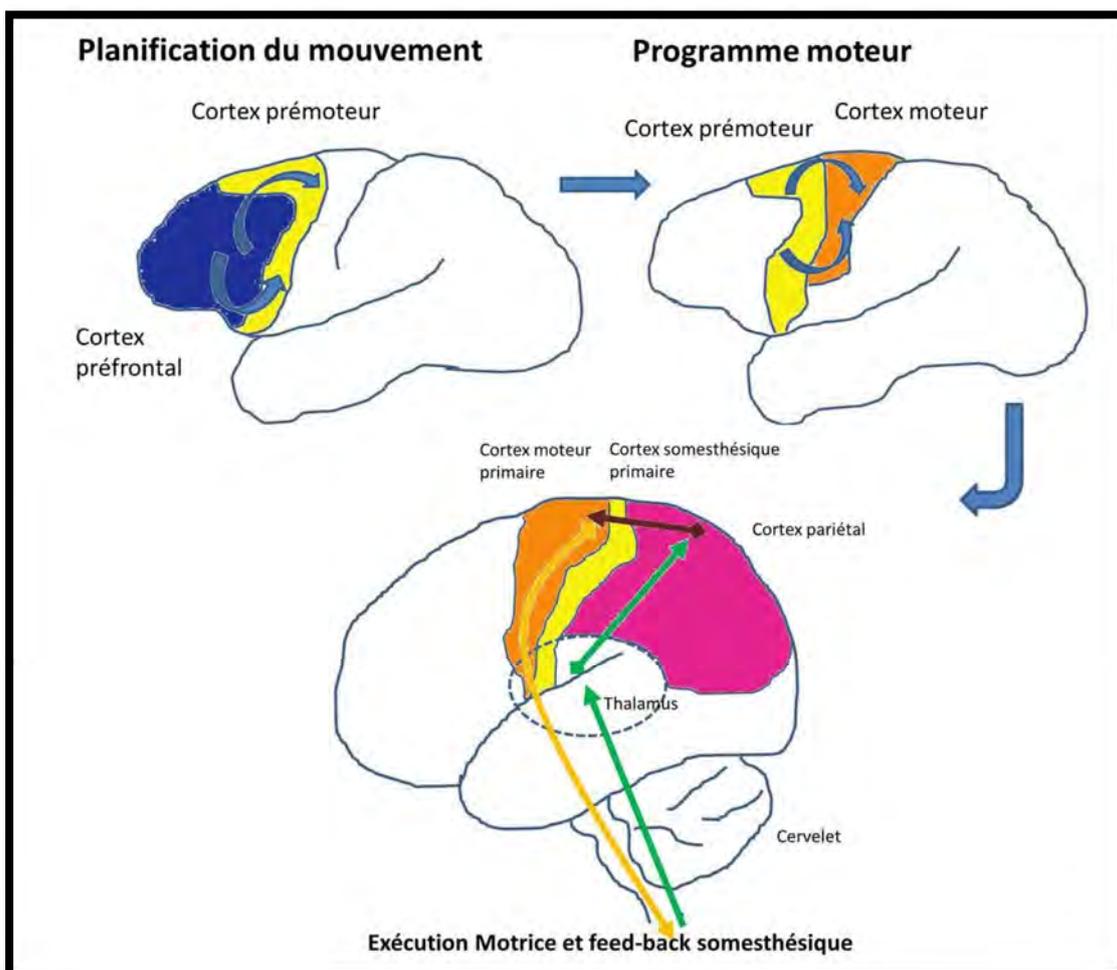


Figure 16 : Représentation simplifiée de la motricité cérébrale (40).

I.2.2.3. Étapes de la motricité-cérébrale

Les étapes de la motricité cérébrale peuvent se décomposer ainsi :

- en premier lieu, prise de décision de l'acte à générer, de planification et de programmation du geste à réaliser (sélection du programme moteur). La phase de décision du mouvement comprend notamment les questions : « quel mouvement ? », « dans quel but ? », « quand faire le mouvement ? » (52) ;
- en second lieu, initiation du mouvement puis d'exécution des paramètres de base du mouvement.

Il existe un mécanisme de contrôle appelé l'« inhibition motrice » consistant en la capacité de stopper un geste en cours d'exécution (inhibition motrice suppressive) ou de ne pas initier un mouvement non désiré (inhibition proactive). Un des buts de ce système est également de bloquer les mouvements pouvant parasiter le geste.

Au cours du mouvement, il existe également un signal de « feed-back somesthésique » médié par les récepteurs périphériques sensoriels et intégré dans les aires associatives. Ce rétrocontrôle réalise alors une comparaison permanente entre ce qui est attendu (pattern moteur) et le geste réellement effectué, permettant ainsi de le corriger pour obtenir sa correcte exécution.

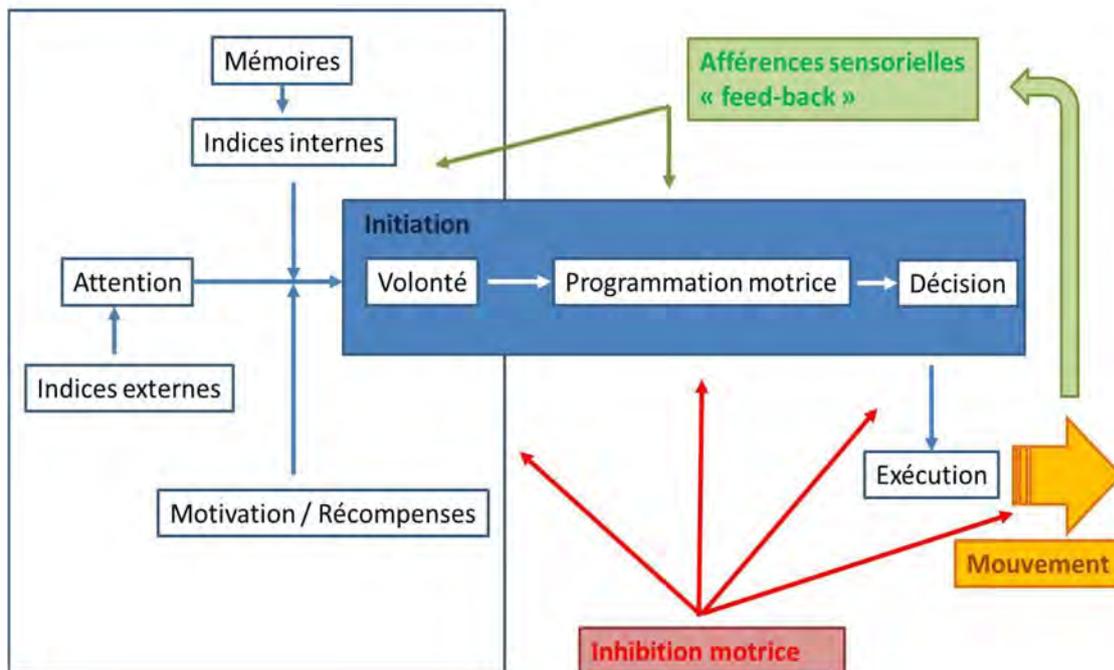


Figure 17 : Schéma simplifié des étapes de la motricité cérébrale, adapté de Bioulac et coll par Dinomais (6,20).

Comme nous l'avons abordé plus haut, les phases du mouvement s'appuient sur des structures cérébrales (Figure 18) qui s'intègrent dans plusieurs réseaux. Ces structures comportent :

- les aires motrices primaires, pour les paramètres de base du mouvement (force, direction)
- les aires sensibles, qui intègrent les afférences et participent au feed-back,
- les aires dites « associatives » liées aux caractères cognitivo-comportementaux du mouvement volontaire,
- le cervelet.

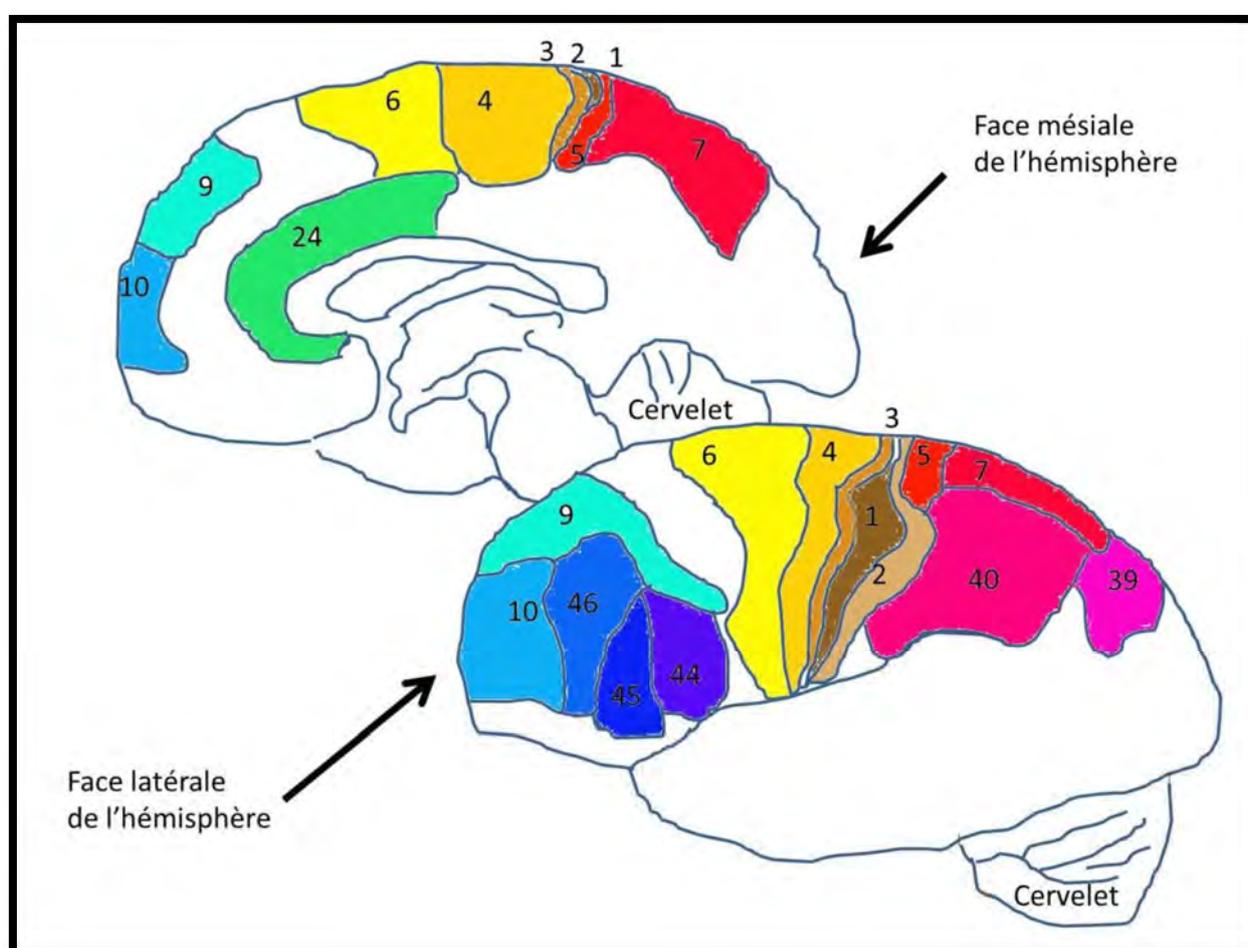


Figure 18 : Représentation des principales aires corticales primaires et associatives impliqués dans la motricité-cérébrale selon Michael Dinomais (39). La numérotation correspond à la classification de Brodmann (BA). Pour information, BA 1,2 et 3 = cortex somesthésique primaire, BA 4 = cortex moteur primaire, BA 6 = cortex prémoteur, BA 5,7, 40 et 39 cortex pariétal postérieur élargi, aire 46,45,9,10 cortex dorsolatéral préfrontal, BA 44 = aire de Broca, BA 24 = cortex cingulaire antérieur.

I.2.2.4. Activations cérébrales lors de tâches motrices simples chez le sujet sain en IRMf

Les premières publications étudiant le cortex sensori-moteur en IRMf ont démontré la somatotopie de l'homonculus moteur telle que décrite initialement par Penfield et Rasmussen (53,54). Il a aussi été confirmé que les activations cérébrales étaient latéralisées à l'hémisphère controlatéral au côté du mouvement. Une des réserves de cette découverte est que, la somatotopie retrouvée reste grossière, avec un chevauchement de certaines zones. Ceci semble dû à la fois à la résolution spatiale moyenne de cette technique (55), mais également par le fait qu'il n'y a pas, au sein de M1, de preuve pour une représentation neuronale focale de chaque muscle. En effet, les « corticomotoneurones », dispersés dans la partie caudale de M1, se chevauchent (« overlapping ») entre les différents champs d'activation neuronale.

Il est primordial de noter que lors des expériences d'IRMf, il existe quasiment toujours une activation du cortex somesthésique primaire (S1) accompagnant M1 lors des tâches motrices. C'est d'ailleurs à ce phénomène que l'on doit souvent la dénomination « S1-M1 » de cette entité fonctionnelle. Les explications sur ce phénomène divergent :

- pour certains auteurs, il s'agit d'un artéfact lié à la résolution spatiale de la méthode en IRMf qui ne permet pas de différencier le gyrus précentral du gyrus post-central,
- pour d'autres, les activations dans S1 sont liées à l'intégration sensitive, au niveau de cette région, des paramètres du mouvement en cours d'exécution (56) ;

Une troisième explication - rejoignant en partie la seconde – sur ces activations synchrones de S1 et de M1 se base sur la présence de corticomotoneurones au niveau du cortex sensitif primaire (BA3a). La présence de corticomotoneurones (environ 15% du capital encéphalique) dans ce cortex sensitif lui confère alors une commande motrice descendante, bien que sa stimulation électrique directe n'entraîne pas de mouvement. Il a été supposé en 2006, dans l'étude de Rathelot et Strick (57), que ces corticomotoneurones feraient synapses avec les motoneurones γ qui contrôlent la contraction des fuseaux neuromusculaires (cf. partie I.3.3.2.3). C'est ainsi que les « corticomotoneurones » de S1 pourraient être impliqués dans la réalisation du mouvement à travers le système proprioceptif. Cette activation de S1 lors du mouvement est donc logique et attendue.

De façon plus générale, outre l'activation en IRMf de S1-M1 et de l'AMS lors des tâches motrices, d'autres régions ont montré leur implication dans la réalisation du mouvement :

- les régions prémotrices et préfrontales pour jouer un rôle dit « supra-moteur » dans la sélection, la préparation et la représentation mentale du mouvement ;
- les cortex préfrontaux dorsolatéraux, les aires prémotrices, les cortex pariétaux postérieurs ;
- les cortex cingulaires antérieurs et moyens dans la planification de l'action (58,59) ;
- les neurones du cortex prémoteur ventral (chez le singe) pour le geste global de préhension et la manipulation des objets ;
- le cortex pariétal, associé aux aspects spatiaux de la programmation motrice (sélection du mouvement et attention spatiale) (60).

L'information est ainsi transmise aux différents faisceaux. Les données en IRM fonctionnelle, mais aussi via d'autres méthodes incluant l'imagerie par émission de positrons (TEP-scan), ont retrouvé des activations au niveau des différents éléments constitutifs des circuits cortico-spinaux, cortico-striato-thalamo-corticaux et cortico-cérébelleux impliqués dans la motricité. Un état de la recherche dans ce domaine a été publié en 2012 par Rowe et Siebner (61).

Il faut noter enfin que la réalisation de tâche motrice active ou passive active globalement les mêmes aires cérébrales en imagerie fonctionnelle (62,63). Aussi, une tâche d'imagination du mouvement ou d'observation du mouvement en IRMf entraîne des activations cérébrales proches de celles observées lors de la réalisation effective du même geste. Ces deux modèles de tâches sont des paradigmes reconnus d'exploration de la motricité cérébrale (64), et nous verrons plus tard comment l'un d'entre eux est utilisé dans CAMIK.

I.3.L'Arthrogenic Muscle Inhibition (AMI)

L'objectif de cette partie est de fournir une compréhension globale de l'AMI, en retraçant les découvertes neurophysiologiques sur le sujet. Nous aborderons une logique anatomique : d'abord en partant du genou, pour « remonter » à travers le système nerveux périphérique, puis les relais médullaires, pour finir par les structures encéphaliques. Suivre cette logique se justifie également par le fait que cette description anatomique suit, à quelques exceptions près, la chronologie des découvertes scientifiques sur ce phénomène.

I.3.1. Présentation clinique et diagnostic

Il n'existe pas de définition précise et consensuelle sur l'AMI. Il est admis communément que le diagnostic repose sur un trépied associant un flectum du genou, un déficit d'activation du quadriceps prédominant sur le *vastus medialis*, et une hypertonie des ischio-jambiers.

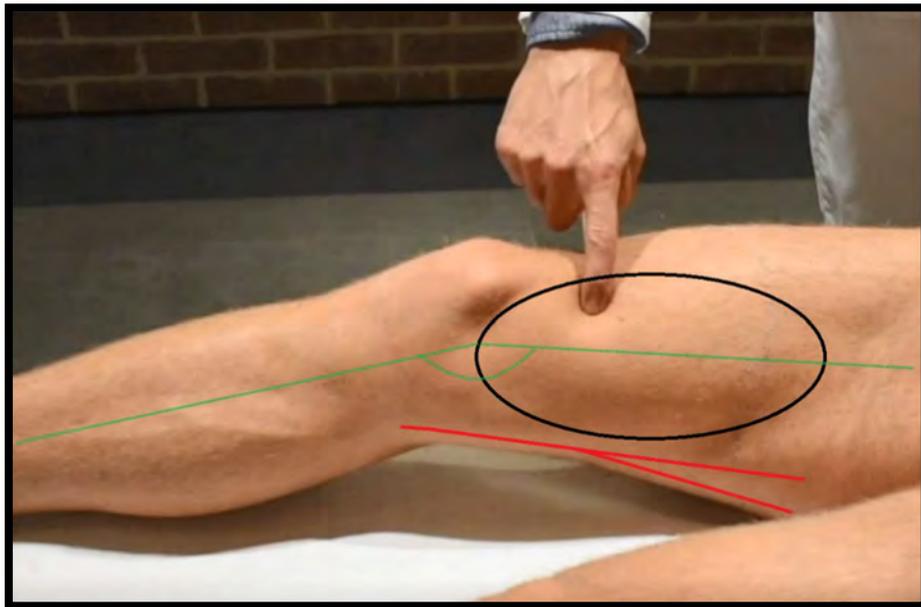


Figure 19: Aspect clinique de l'AMI. Le patient étant en train de contracter son quadriceps, le trépied diagnostique se compose d'un flectum du genou (vert), d'un déficit d'activation du quadriceps prédominant sur le vaste médial (cerclé en noir), et d'une hypertonie des ischio-jambiers (semi-membraneux et semi-tendineux sont ici représentés en rouge).

La revue de Hart et coll (65), se basant sur les résultats obtenus de Stackhouse et coll chez les sujets sains (66), définit le déficit d'activation du quadriceps comme une activation volontaire inférieure à 95% de l'activation totale. Cette activation volontaire maximale s'obtient sur une machine isocinétique, lors d'une contraction isométrique. Puis, l'obtention de l'activation maximale se fait selon les mêmes modalités, mais en rajoutant – une fois que la force volontaire maximale est obtenue - une impulsion électrique supramaximale, permettant l'activation totale du quadriceps. Il est alors possible de calculer le ratio d'activation centrale, ratio entre la force maximale développée de façon volontaire, et la force développée à l'aide de cette stimulation électrique. Dans notre cas, un déficit d'activation du quadriceps est donc défini lorsque le ratio d'activation centrale est inférieur à 95%. Deux techniques de stimulation existent : la twitch interpolation, et la burst superimposition.

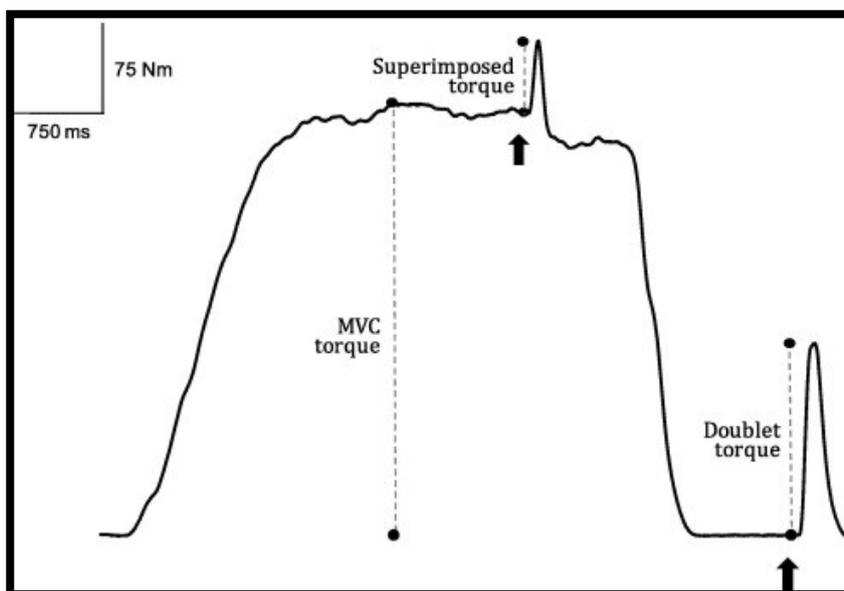


Figure 20 : Contraction maximale volontaire (MVC) et contraction maximale surimposée (« superimposed torque ») du quadriceps en utilisant la technique de twitch interpolation. Un déficit d'activation du quadriceps est objectivé lorsque la force maximale volontaire est inférieure à 95% de la contraction maximale obtenue avec le stimulus électrique surajouté.

L'hypertonie des ischio-jambiers serait la possible expression clinique de l'exagération du réflexe de flexion après un traumatisme du genou. Peu d'études se sont intéressées à ce phénomène (67–70). Deux équipes ont décrit des exercices de fatigue des ischio-jambiers (68,71) pour tenter de vaincre l'AMI (cf. partie IV.3.4).

Il a également été rapporté dans une étude une augmentation de l'activité EMG au repos des muscles gastrocnémiens (72), mais ce phénomène n'a pas été assez étudié pour s'intégrer dans la définition de l'AMI. Ces deux phénomènes sont supposés améliorer la stabilité du genou, en prévenant le tiroir antéro-postérieur lors de la marche.

I.3.2. Caractéristiques

I.3.2.1. Circonstances de survenue

L'AMI atteint un large éventail de pathologies articulaires du genou, avec des déficits significatifs d'activation du quadriceps observés chez les patients atteints d'arthrose (73–75), de polyarthrite rhumatoïde (76), contusion de la patella (77), rupture (78,79) et reconstruction (80) du ligament croisé antérieur (LCA), après lésion méniscale (81) et méniscectomie (3,82) et chez les patients ayant bénéficié d'une arthroplastie du genou (83–85).

Ce phénomène d'AMI est fréquent. Bien que peu d'études n'aient évalué l'incidence de l'AMI dans les populations de patients atteints de pathologie du genou, Chmielewski et coll (86) ont observé que sur 100 patients atteints de rupture du LCA :

- 43 patients sont atteints d'AMI,
- 12 d'entre eux ont une AMI intéressant uniquement le côté atteint,
- 21 ont une AMI bilatérale,
- 10 patients ont, de façon étonnante, une AMI intéressant uniquement le côté opposé.

La littérature actuelle suggère que l'AMI semble être plus grave aux stades aigus des lésions articulaires. Pour étudier la progression précoce de l'AMI, Shakespeare et coll (82) ont demandé à 14 patients masculins d'effectuer des contractions isométriques du quadriceps à l'effort maximal, et ont comparé l'amplitude de l'EMG des quadriceps « pré-chirurgicaux » à celle enregistrée à différents moments au cours des deux premières semaines suivant une méniscectomie. Ces auteurs ont constaté que l'amplitude de l'EMG était généralement réduite de 50 à 70 % dans les premières heures suivant l'intervention. Au cours des 24 heures qui ont suivi, l'inhibition a eu tendance à s'aggraver (80 à 90 %) et, après 3 ou 4 jours, elle était encore de 70 à 80 %. Après 10 à 15 jours post-méniscectomie, l'inhibition était moindre, mais se situait encore entre 30 et 50 %. De même, l'AMI s'améliore au cours des 3 à 4 premières semaines

suivant une arthroplastie totale du genou (ATG). Plusieurs chercheurs (83,85) ont montré qu'en utilisant la technique « burst superimposition », la sévérité de l'AMI augmente considérablement par rapport aux valeurs pré-opératoires - d'environ 10 % à près de 30 % - lorsqu'il est évalué 3 à 4 semaines après la chirurgie. Au cours de la même période, la force des quadriceps diminue de 60 % en moyenne (IC : 30 à 85 %). Enfin, en tenant compte de la régression linéaire multiple effectuée dans cette étude, il a aussi été suggéré que l'AMI pouvait entraîner une atrophie musculaire presque deux fois plus importante que celle observée (85).

I.3.2.2. Une sévérité variable

À la suite d'une blessure aiguë, la gravité de l'AMI semble proportionnelle à l'importance des lésions articulaires (79,87,88). Chez les patients présentant des ruptures isolées du LCA, le déficit d'activation du quadriceps semble modeste (3 à 8 % en moyenne dans la période de 6 semaines à 31 mois suivant la blessure) (78,79,86,89). En revanche, chez les patients dont la rupture du LCA s'accompagne d'au moins une autre lésion (ligamentaire, capsulaire, méniscale et/ou osseuse), ce défaut d'activation s'étend de 15 à 41 % pendant plusieurs mois ou, dans certains cas, des années après une lésion, comme l'ont montré Hurley puis Urbach et coll (78,79).

Chez les patients atteints de maladie articulaire chronique, cette relation entre les lésions articulaires et l'AMI est moins claire. Par exemple, chez les patients atteints d'arthrose, Pap et coll (90) ont étudié la relation pouvant exister entre l'importance de l'AMI du quadriceps et la dégénérescence du cartilage observée pendant l'intervention chirurgicale (arthroscopie puis ostéotomie tibiale ou arthroplastie) chez 153 patients. Les déficits d'activation du quadriceps se sont révélés plus élevés chez les sujets présentant une atteinte articulaire modérée (stade II) (19 %) que chez ceux présentant une détérioration plus importante (stade IV) (12 %).

Chez les patients atteints d'arthrose, certains auteurs (91,92) ont observé une relation significative entre le sexe et la sévérité de l'AMI, cette dernière ayant tendance à affecter plus sévèrement les femmes. En revanche, aucun lien de ce type n'a été constaté chez les sujets ayant subi une rupture du LCA (80,86). Il ne semble pas y avoir non plus de lien significatif entre l'âge et la gravité de l'AMI chez les patients souffrant de lésion du LCA ou d'arthrose (79,91).

I.3.2.3. Une histoire naturelle longue

Il est prouvé qu'avec le temps, la sévérité de l'AMI diminue. Par exemple, Snyder-Mackler et coll (93) ont constaté que 9 des 12 patients présentant une lésion subaiguë et isolée du LCA (en moyenne 3 mois après la blessure) présentaient une inhibition significative du quadriceps, mais qu'aucune inhibition n'était présente chez les patients présentant une rupture chronique du LCA (en moyenne 2 ans après un accident). De plus, Urbach et coll (80) ont montré que la sévérité de l'AMI est réduite à long terme après la reconstruction du LCA. Avant l'intervention chirurgicale (moyenne de 13 mois après la blessure), les patients présentaient un déficit moyen d'activation du quadriceps de 16 % supérieur à celui des témoins appariés sans antécédent de blessure au genou. Dix-huit mois après l'intervention, l'activation du quadriceps s'est améliorée de façon significative, pour devenir inférieure de 6 % à celle des témoins. De même, 18 mois après une arthroplastie unicompartmentale du genou, Machner et coll (84) ont observé une réduction de l'AMI de 18 % par rapport aux déficits d'activation des quadriceps avant chirurgie qui étaient, en moyenne, de 28 %. Sur une période plus longue, Berth et coll (94) ont constaté que l'AMI s'était améliorée, passant d'environ 15 % avant la chirurgie à environ 6 % 33 mois après l'ATG.

Cependant, à moyen terme – c'est-à-dire jusqu'à 6 mois après son apparition, l'amélioration de l'AMI n'est pas toujours observée. Après arthroscopie du genou, Suter et coll (81) ont observé en 1998 les modifications de force et d'activation du quadriceps chez 30 patients 6 semaines et 6 mois après une arthroscopie. Bien que la force à 6 mois soit supérieure aux valeurs pré-chirurgicales et que les douleurs aient diminué chez ces patients, on n'observe qu'une tendance à l'amélioration de l'activation quadricipitale, sans atteindre de différence significative. Cette observation s'est reproduite des années plus tard lorsqu'en 2007, Berth et coll (95) ont comparé la récupération de deux approches chirurgicales différentes pour les ATG. Dans les deux groupes, le défaut d'activation du quadriceps est demeuré inchangé (de 15 à 20 %) entre le pré-opératoire et les 3 et 6 mois suivant l'intervention.

Ainsi, d'après la littérature disponible à ce jour, il semble que la sévérité de l'AMI soit à son maximum dans les premiers jours suivant l'atteinte articulaire avant de diminuer quelque peu, puis atteigne un plafond à moyen terme (jusqu'à 6 mois), avant de diminuer lentement à long terme (18 à 33 mois). Cependant, il est évident que des niveaux notables d'AMI peuvent encore être présents des mois et, parfois des années après l'atteinte articulaire. Pour souligner davantage ce point, Becker et coll (3) ont montré en 2004 que les taux résiduels d'AMI (environ 8 % par rapport aux témoins en santé et appariés selon l'âge) demeurent pendant 4 ans en

moyenne après une méniscectomie arthroscopique, malgré l'absence de preuves radiologiques ou cliniques d'une dégénérescence articulaire supplémentaire.

I.3.2.4. Une AMI, mais deux côtés atteints

Une des découvertes les plus intéressantes au sujet de l'AMI est qu'elle survient le plus souvent de façon bilatérale après un traumatisme ou une pathologie d'un seul genou. Cette constatation est un argument en faveur d'une atteinte centrale, mettant en jeu – au minimum – des mécanismes d'origine médullaire (cf. I.3.3.2).

Le travail le plus complet à ce jour est une revue systématique de la littérature réalisée par Hart et coll (65). Une inhibition bilatérale a été observée chez des patients présentant une rupture isolée du LCA (80,86,89), des lésions traumatiques étendues au genou (78,79), une gonarthrose (73,81,84), un syndrome fémoro-patellaire (81), une reconstruction du LCA, une méniscectomie partielle (3), et une arthroplastie totale (84). Lorsqu'elle est observée, l'AMI du membre controlatéral est généralement moins grave que celui du membre blessé. Sur les 17 ensembles de données colligés par Hart et coll, l'activité moyenne du quadriceps pondérée chez 352 patients atteints de rupture du LCA était de 87,3 % du côté atteint, de 89,1 % du côté non atteint et de 91 % chez les participants témoins. La moyenne pondérée de l'activation du quadriceps chez 99 patients ayant bénéficié de reconstruction du LCA au total était de 89,2 % du côté atteint, de 84 % du côté non atteint et de 98,5 % pour le groupe témoin, pour des valeurs allant de 0 % à 71 %. Trente-huit patients ayant bénéficié d'une arthroplastie totale du genou possédaient une activation moyenne de 78,6 % du côté atteint et de 77,7 % du côté controlatéral. Les auteurs ont par ailleurs souligné la nécessité d'assurer un travail de rééducation du membre non lésé, et suggèrent de faire preuve de prudence lorsque des travaux expérimentaux utilisent le membre non lésé comme référence. Les cliniciens et les chercheurs doivent savoir que, dans de nombreux cas, ces comparaisons peuvent sous-estimer considérablement les déficits de force des quadriceps associés aux pathologies du genou.

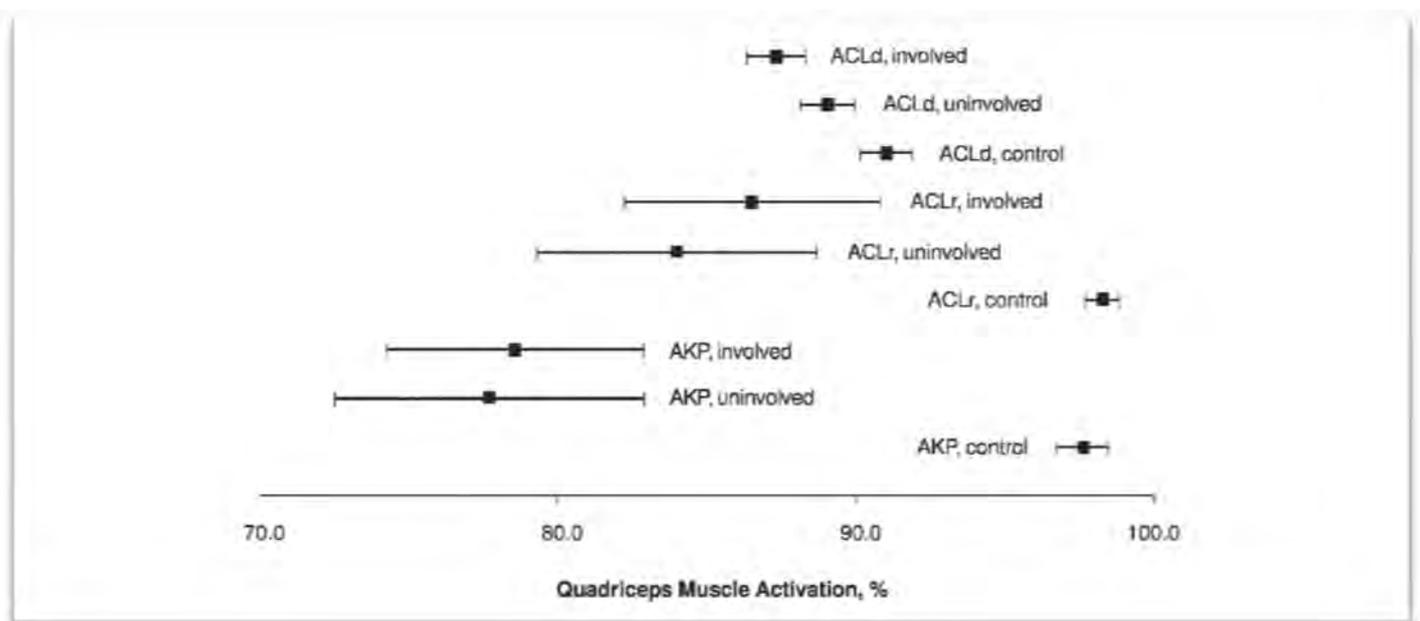


Figure 21 : Activation moyenne du quadriceps pour le côté atteint, sain et les membres contrôles dans les études incluses dans la revue de Hart et coll. Les carrés représentant les moyennes pondérées, et les barres l'intervalle de confiance à 95%. Abréviations utilisées : ACLd = rupture du LCA, ACLr = reconstruction du LCA, AKP= syndrome fémoro-patellaire.

I.3.2.5. Des possibilités thérapeutiques limitées et modestement efficaces

L'AMI est un réel enjeu thérapeutique, car ses complications à moyen et long termes engagent le pronostic fonctionnel du genou. Au-delà de l'amélioration des connaissances, l'objectif à terme serait trouver de nouvelles pistes spécifiques de traitement, qui sont aujourd'hui limitées dans leur efficacité.

Une review de Sonnery-Cottet et coll (7) en 2018 montre qu'à l'heure actuelle, seuls la cryothérapie et les exercices de renforcement sont recommandées pour la prise en charge de l'AMI, malgré un niveau de preuve modéré. D'autres thérapies physiques connues telles que l'électrostimulation neuromusculaire (NMES), la stimulation électrique transcutanée (TENS), les ultrasons et les vibrations n'ont qu'un faible niveau de preuve dans cette prise en charge.

Soulignons aussi l'intérêt potentiel des exercices de fatigue des ischio-jambiers dans le traitement de l'AMI. Une étude de Lowe a évalué en 2018 (68) que la réalisation de squats amélioreraient de façon significative l'activation centrale du quadriceps dans un groupe de patients ayant une AMI après reconstruction du LCA (CAR = 96% après exercices contre 81,2% initialement dans le groupe patients, 96,9 après exercices contre 97% dans le groupe témoin). Ces résultats sont donc encourageants, cependant aucune corrélation avec des scores

fonctionnels n'a été réalisée, et l'étude ne concernait que 18 volontaires (9 patients, 9 témoins).

Une autre technique prometteuse pour vaincre l'AMI concerne celle publiée par Delaloye, Sonnery-Cottet et leurs collaborateurs (71). Elle consiste en la réalisation de deux manœuvres :

- Pour les ischio-jambiers, une série de contracté-relâché en décubitus ventral, (Figures 23 et 24)
- Pour le vaste médial, un travail de contraction avec un focus visuel de la zone à contracter. La manœuvre se fait d'abord avec un coussin sous le genou, débute par un travail de contraction en actif aidé, puis en actif. Progressivement, la hauteur du coussin est diminuée, les manœuvres sont répétées jusqu'à l'obtention d'une bonne contraction du vaste médial (Figures 25 et 26).

Après cette manœuvre, le patient récupère donc toute son amplitude articulaire, et un quadriceps se contractant entièrement. Toutefois, l'évaluation de cette technique sur un échantillon de patients n'a pas encore été publiée (cf. IV.3.4).

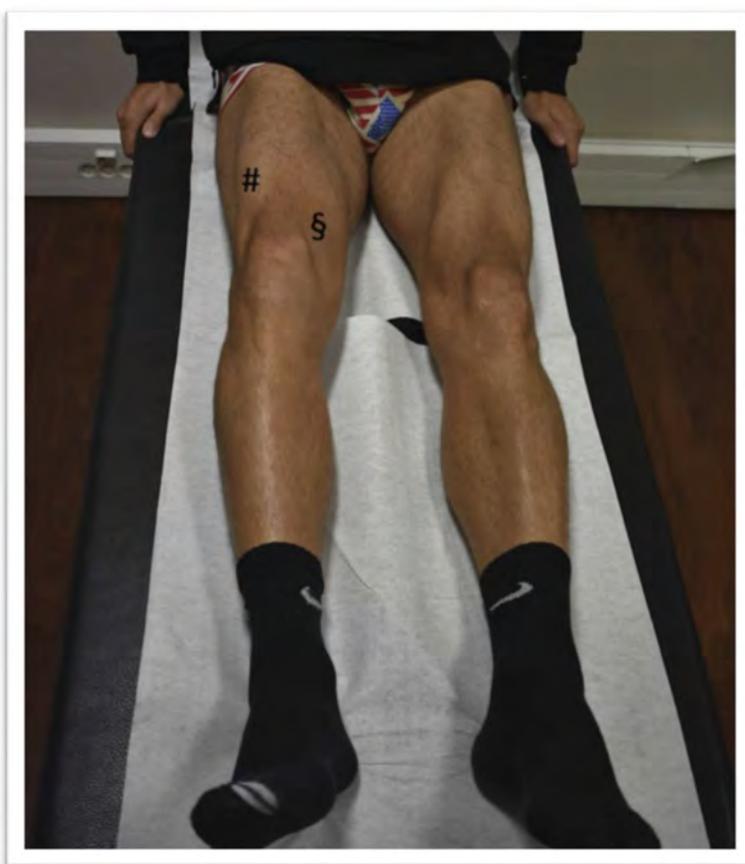


Figure 22 : Patient présentant une AMI. On retrouve bien une inactivation du vaste médial (symbole §) et une contraction du reste du quadriceps (symbole #). Notons le déficit d'extension associé (71).



Figure 23 : Manœuvre de fatigue des ischio-jambiers. Il est demandé au patient de fléchir le genou contre résistance (A), puis relâcher les ischio-jambiers (B). Pour aider au relâchement, le praticien peut accompagner le pied en descente vers la table d'examen (71).



Figure 24 : Extension complète retrouvée après la manœuvre de fatigue des ischio-jambiers (71).



Figure 25 : Récupération de la contraction complète du quadriceps. Le praticien demande au patient d'essayer de lever le talon (flèche), et de tendre le genou. Le mouvement peut être réalisé en actif aidé en tenant l'hallux (71).



Figure 26 : Contraction isométrique du quadriceps. Le patient doit contracter le quadriceps sans lever le talon. Le praticien peut palper la patella pour vérifier sa migration en proximal (flèche)(71).

I.3.3. Mécanismes mis en jeu

I.3.3.1. Mécanismes d'origine périphérique

Note : par ce terme « périphérique », nous sous-entendons tous les mécanismes articulaires et neurologiques périphériques.

I.3.3.1.1. Différentes fibres nerveuses, et des fonctions spécifiques

Classification selon Erlanger et Gasser		A				B	C
		α	β	γ	δ		
Classification selon Lloyd et Hunt		I	II	III	IV		
Myéline ?		Myélinisées					Amyéliniques
Calibre moyen, en microns		Très gros 11-22	Gros 5-12	Intermédiaire 2-8	Petit 1-5	Petit 3	Très petit 0,5
Vitesse de conduction, en m/s		70-120	30-70	15-30	5-30	5-15	0,5-2
Fibres	Efférentes (motrices)	Motoneurones α		Motoneurones γ	Fibres viscérales motrices	Fibres préganglionnaires du SNA	Fibres postganglionnaires du SNA
	Afférentes (sensitives)	Propriocepteurs : FNM (Ia) Récepteurs Golgi (Ib) Fibres visuelles	Propriocepteurs et mécanocepteurs : FNM (II) Tact, pression : Meissner, Pacini, Golgi, Ruffini		Mécanocepteurs : tact, pression Nocicepteurs et thermocepteurs : douleur rapide, froid		Nocicepteurs et thermocepteurs : douleur lente, chaud

*Tableau 1 : Classifications relatives aux fibres nerveuses et à leurs fonctions.
Sources: www.lecerveau.mcgill.ca, Manzano et coll (98).*

Pour mieux comprendre les mécanismes impliqués dans l'AMI, il est important d'étudier l'éventail des récepteurs sensoriels et moteurs de l'articulation du genou et leur fonction (Tableau 1). Il existe plusieurs sortes de fibres nerveuses, détaillées selon deux classifications: celle d'Erlanger et Gasser, et celle de Lloyd et Hunt (96,97).

Bien que ces classifications s'appliquent à l'être humain, elles reposent sur des observations faites chez l'animal. Il existe plusieurs différences entre ces deux classifications, détaillées par Manzano et coll (98). Retenons essentiellement que :

- la différenciation des fibres A, B, C par Erlanger et Gasser se base sur leurs vitesses de conduction et sur l'« after-potential », désignant les différents types de retour à la ligne de base après le déclenchement du potentiel d'action,
- la différenciation des types de fibres I, II, III et IV par Lloyd et Hunt est basée sur les différences entre leurs seuils de déclenchement d'un potentiel d'action.

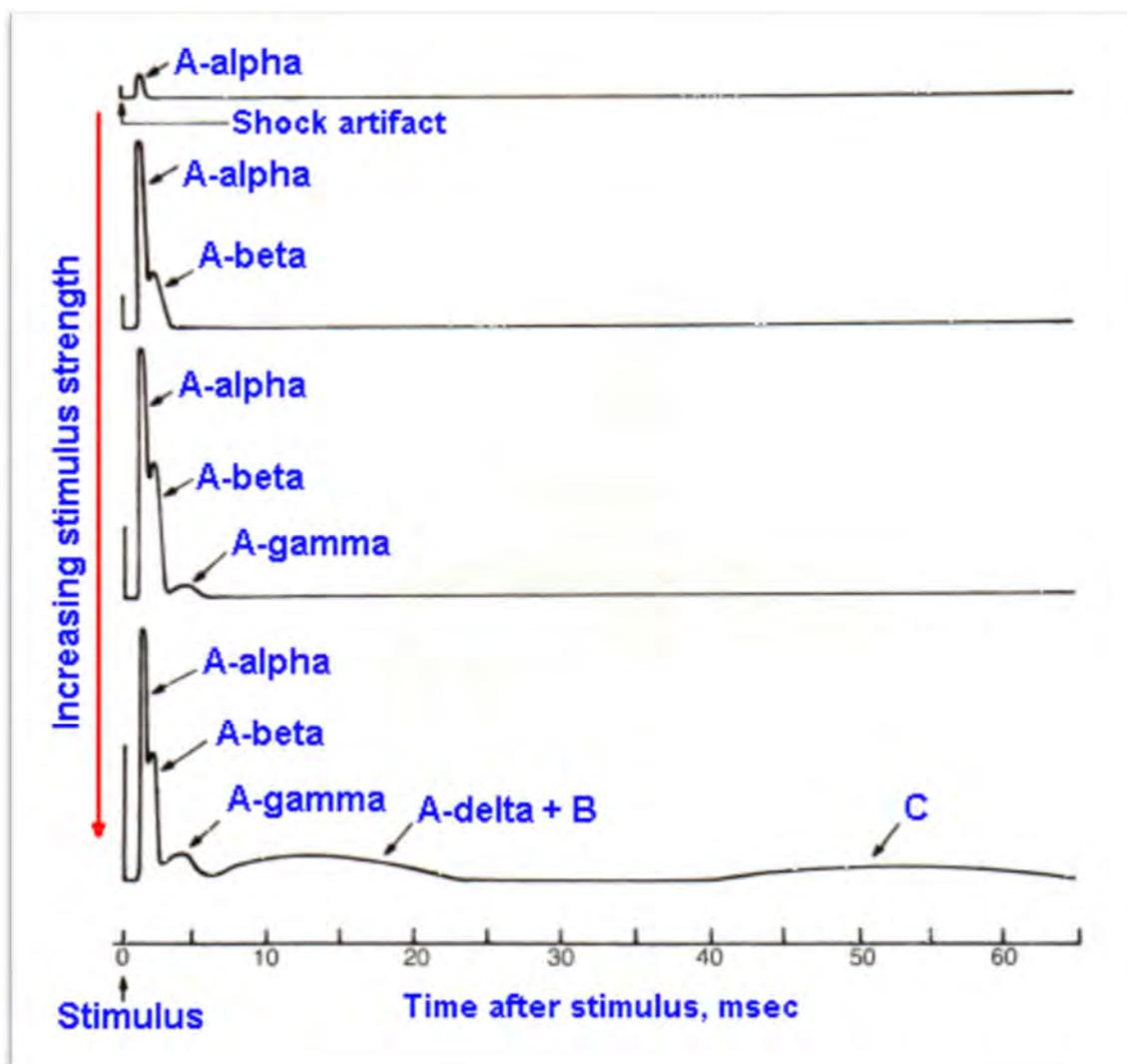


Figure 27 : Enregistrements des réponses du nerf sciatique à différentes intensités de stimulation, permettant de mettre en lumière les différents types de fibres nerveuses. On peut donc observer que les fibres de plus gros calibre sont les fibres avec le seuil de déclenchement le plus bas, et qu'elles répondent rapidement après stimulation en raison de leur vitesse de conduction élevée. Les fibres C sont les fibres avec l'intensité de stimulation la plus élevée, et ont une réponse enregistrée plus tardivement en raison de leur vitesse de conduction plus lente.

Si on s'attarde sur leur propriétés physiologiques, les fibres A sont les fibres les plus fortement myélinisées, de plus gros calibre, possédant la vitesse de conduction la plus grande, et le seuil de déclenchement le plus bas. A l'inverse, les fibres de type C, non myélinisées, ont le plus petit diamètre, la vitesse de conduction la plus faible, mais un seuil de déclenchement plus élevé.

Les fibres motrices – que nous abordons rapidement ici, et que nous reverrons plus tard - sont de deux sortes :

- les motoneurones alpha, dont l'axone innerve les fibres musculaires squelettiques et sont responsables de l'activité musculaire et du mouvement ;
- les motoneurones gamma, qui innervent la partie musculaire des fuseaux neuromusculaires (FNM), et qui sont responsables de la régulation du tonus musculaire (cf. I.3.3.2.3).

La grande majorité des fibres afférentes innervant l'articulation du genou sont plutôt à seuil de déclenchement élevé, légèrement myélinisées (groupe III) ou non myélinisées (groupe IV) (99–101). Chez l'homme, 70 % des fibres de la branche articulaire du nerf tibial - le plus grand nerf innervant l'articulation du genou - sont des afférences non myélinisées du groupe IV (101). Les afférences des fibres des groupes III et IV se terminent par des terminaisons nerveuses dites « libres », c'est-à-dire qu'elles ne se finissent pas par une structure histologique particulière (comme les terminaisons encapsulées). Ces terminaisons répondent à de forts stimuli mécaniques, thermiques et chimiques. Leur fonction principale semble être celle de nocicepteurs, signalant les dommages réels ou potentiels aux structures articulaires. Cependant, il se peut qu'une partie de ces terminaisons nerveuses libres fonctionnent également comme mécanorécepteurs, comme l'ont montré des expériences chez le chat en 1983 et 1986 (102,103). Ces travaux ont montré qu'environ 55 % des afférences du groupe III et 20 % des afférences du groupe IV testées sont activées par des mouvements passifs indolores et une stimulation locale mécanique de l'articulation du genou.

Il existe également dans le genou des fibres du groupe II, bien que la proportion d'afférences du groupe II dans l'articulation du genou est relativement faible. Il n'existe pas de données précises sur le genou humain ; seule une estimation à partir des données sur le chat est connue, avec 16 % des fibres sensorielles étant d'origine du groupe II (100). Ces fibres du groupe II se terminent par des terminaisons nerveuses corpusculaires qui sont activées par les stimuli mécaniques tels que l'étirement et la pression (99,100,104). Comme vu plus haut, ces

terminaisons nerveuses sont très sensibles, avec de faibles seuils de déclenchement. On compte parmi ces terminaisons les corpuscules de Ruffini, de Pacini et les organes tendineux de Golgi.

I.3.3.1.2. Les mécanocepteurs

I.3.3.1.2.1. Le corpuscule de Ruffini

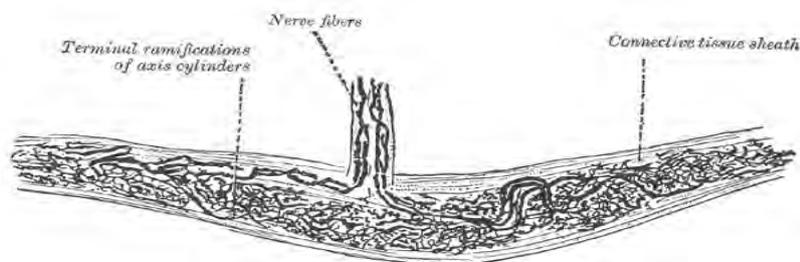


Image 1 : Corpuscule de Ruffini. Source : Manuel d'anatomie humaine, Gray, 20^e édition

Les corpuscules de Ruffini sont des mécanorécepteurs encapsulés du derme et des articulations. Ils sont constitués de capsules ovoïdes dont les fibres sensibles sont terminées par des nœuds collatéraux. Ils sont responsables de la détection de pressions sur la peau et de l'étirement de la peau. Ce sont des fibres à adaptation lente (entre stimulus et réponse, le délai est lent, mais la réponse dure jusqu'à la fin du stimulus), renseignant sur la pression, son intensité et sa durée.

I.3.3.1.2.2. Le corpuscule de Pacini

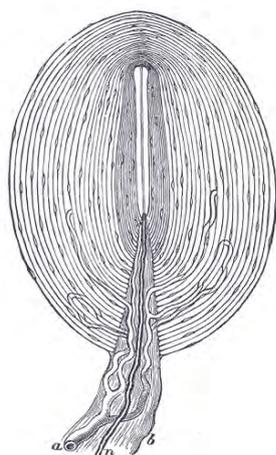


Image 2 : Corpuscule de Pacini. Source : Manuel d'anatomie humaine, Gray, 20^e édition

Les corpuscules de Pacini, appelés également corpuscules de Vater-Pacini, sont des récepteurs sensoriels formés de terminaisons nerveuses encapsulées d'une taille allant de

0,1mm à 2 mm. Leur axe central est constitué par des ramifications d'une terminaison nerveuse myélinisée, autour de laquelle s'emboîtent des lamelles concentriques de cellules aplaties et séparées par des fibres de collagène baignant dans le liquide intercellulaire. La terminaison nerveuse d'un corpuscule de Pacini émet des salves d'influx nerveux (potentiels d'action) pour des déformations de son corpuscule de l'ordre d'à peine quelques microns. La fréquence de ces salves augmente proportionnellement à l'augmentation de la pression. On retrouve ces corpuscules dans les aponévroses, à proximité des tendons, des articulations, des pédicules vasculaires, des organes pleins, des viscères creux, et dans l'hypoderme de la peau. Comme sa forme le suggère, il est constitué d'une formation conjonctive lamellaire circulaire dite "en bulbe d'oignon" et d'un neurite myélinisé de type II. Ce corpuscule joue un rôle important dans le toucher, mais aussi dans le circuit de la douleur. Les influx qu'il génère modulent notamment les informations en provenance des fibres nociceptives A δ et C au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière selon la théorie du gate control (99).

1.3.3.1.2.3. L'organe tendineux de Golgi

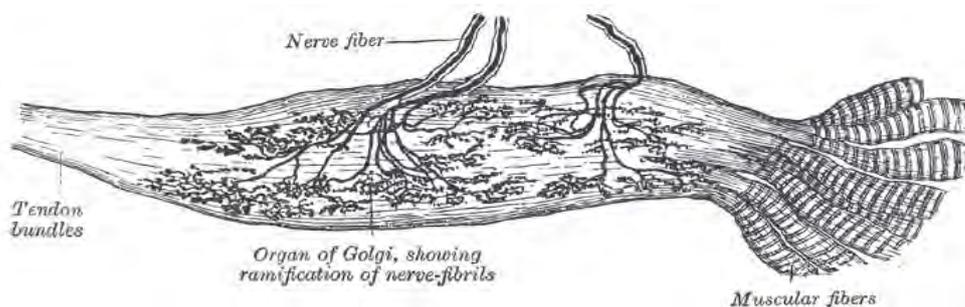


Image 3 : Organe tendineux de Golgi. Source : Manuel d'anatomie humaine, Gray, 20^e édition

Les organes tendineux de Golgi se situent dans la jonction myotendineuse ou myoaponévrotique. Ils ne se trouvent donc pas, comme le nom peut le suggérer, dans le tendon. Ce sont des corpuscules encapsulés qui contiennent des fibres de collagène en série avec 15 à 20 fibres musculaires. Ce sont des récepteurs sensitifs proprioceptifs. En effet, lors d'une contraction musculaire, l'allongement de la jonction myotendineuse entraîne une compression des fibres de collagène dans l'organe tendineux de Golgi, comprimant alors les terminaisons nerveuses et provoquant la stimulation des fibres afférentes type Ib.

Cet organe intervient notamment dans le réflexe myotatique inverse (cf. 1.3.3.1.2.3).

I.3.3.1.3. Modification de l'information afférente induite par la lésion articulaire.

Plusieurs facteurs ont été identifiés comme pouvant modifier les informations afférentes depuis le genou jusqu'au système nerveux central, et entrant ainsi dans la physiopathogénie de l'AMI. Ceci a notamment été bien étudié chez les patients souffrant d'une blessure au genou, d'arthrose, ainsi que ceux ayant bénéficié d'une chirurgie. Nous détaillerons dans cette partie à quels degrés la présence d'un épanchement, d'une inflammation, d'une laxité, et la détérioration structurelle et fonctionnelle des récepteurs sensoriels articulaires sont impliqués dans la constitution d'une AMI (87,102,105).

1.3.3.1.3.1. L'épanchement

L'épanchement est souvent permanent dans les cas d'arthrose, et peut aussi se poursuivre longtemps après la phase aiguë d'une blessure au genou ou d'une chirurgie. Malgré l'aspiration d'une hémarthrose aiguë, il a été montré par Frobell et coll que l'épanchement persiste en moyenne pendant 3 mois après la rupture du LCA, et pendant 12 mois après la reconstruction du LCA (106). L'épanchement suffit à lui-même pour causer alors une AMI quadricipitale importante, indépendamment de l'existence ou non de cofacteurs tels que l'inflammation, la douleur et/ou les dommages structurels. Cela a été démontré de nouveau par l'injection de liquide dans des genoux a priori sains de chiens et de chats animaux dans les années 1980, où les enregistrements directs de nerfs de ces animaux ont montré que l'épanchement augmentait significativement la fréquence de décharge des mécanoccepteurs, et le recrutement des afférences du groupe II (107–111).

Chez l'homme, les niveaux modérés d'épanchement sont peu douloureux (112–116) ; il est donc peu probable qu'un nombre important de fibres des groupes III et IV soit stimulé par le seul épanchement. Cependant, comme nous l'avons vu sur les travaux plus-haut chez le chat, et bien qu'elles n'aient jamais été aussi bien étudiées chez l'homme, cela pourrait être le cas d'une partie de ces fibres (102,103). Une stimulation purement mécanique telle qu'un épanchement, même indolore, entraînerait alors ces fibres à augmenter leur fréquence de décharge.

Il semblerait que ce phénomène de recrutement se produise d'autant plus que les pressions intra-articulaires sont élevées, voire même en présence d'une inflammation (102,117). En injectant du liquide dans les articulations du genou humain, plusieurs auteurs ont montré

que la présence d'un épanchement réduit l'activité EMG du quadriceps (112,115,118–121), l'amplitude du réflexe H de Hoffmann (113,122–126) et la force produite (113,115,120,126–128). Il faut souligner que même un épanchement minime peut suffire à entraîner une AMI chez l'humain. Il a en effet été montré qu'à peine 10 ml de liquide pouvait causer une inhibition notable de la contraction du quadriceps (112,115,121), et que les injections entre 20 et 60 ml sont capables de réduire le couple maximal en isocinétique de 30 à 40% (113,115).

Même si les résultats de Spencer et coll (123) sont légèrement différents des autres auteurs sur le volume nécessaire à l'obtention d'une inactivation du quadriceps, ces derniers restent cohérents avec la littérature. Ils nous apportent également la confirmation expérimentale d'un des phénomènes faisant partie du trépied diagnostique de l'AMI, dans lequel le *vastus medialis* est le muscle le plus fréquemment inactivé lors de l'AMI. Il suffirait en effet de seulement 20 à 30 ml d'épanchement (reproduit expérimentalement par l'injection de solution saline) pour déclencher le réflexe d'inhibition - l'AMI - du *vastus medialis*, alors qu'il faudrait 50 à 60 ml pour obtenir ce résultat sur les muscles *rectus femoris* et *vastus lateralis*.

Une étude de Reeves et coll en 2008 (129) a rapporté des augmentations considérables du couple de force du quadriceps, d'environ 400 % 1 à 2 heures après avoir aspiré 150 ml de liquide synovial d'un genou . D'après les résultats présentés, il y aurait une augmentation moyenne de 50% (IC95 [13-60]) du rapport de force des quadriceps entre le côté atteint et le côté sain. Autre observation que nous pouvons relier aux travaux présentés ci-dessus : les quadriceps étaient plus inhibés en EMG en flexion qu'en extension, probablement en lien avec l'augmentation de la pression dans le genou lors de la flexion. Bien que ce travail nous apporte des résultats impressionnants, il s'agit d'un case report, et doit donc être interprété avec les réserves incombant à ce genre de travail. De plus, les résultats présentés peuvent être biaisés par le fait que la comparaison de force entre les quadriceps ait été réalisée avec la jambe saine comme valeur de référence, alors que l'AMI peut également affecter cette dernière (79,89,130).

En présence d'un épanchement, notamment dans le genou, il existe une relation étroite entre la pression intra-articulaire (PIA) et la décharge des afférences articulaires. Même en position de repos, un épanchement aussi minime que 5 ml suffit pour élever la PIA au-dessus de la pression atmosphérique (115), et cette PIA s'élève alors sous tous les angles articulaires (127,129,131). Lors d'un mouvement passif dans un genou avec épanchement, l'analyse de la PA produit une courbe caractéristique en forme de U, avec des maximums de pression enregistrées dans les amplitudes maximales en flexion et extension, et une valeur minimale en milieu d'amplitude (127,129,132,133). La modulation de cette PIA avec l'angle articulaire

devient de plus en plus prononcée avec des volumes d'épanchement plus importants (107,115,127). Ces résultats ont été confirmés expérimentalement chez le chat, notamment par Schailbe et Schmidt, où il a été montré qu'au fur et à mesure que le genou est déplacé vers les extrêmes du mouvement, tant en flexion qu'en extension, les décharges afférentes provenant des mécanocapteurs articulaires augmentent (102,134,135). Ce résultat a également été retrouvé chez le chien, à la différence près qu'il a été observé que les décharges sont d'autant plus fréquentes en présence d'un épanchement (107), et suggérant également le recrutement d'un plus grand nombre de mécanocapteurs ou d'une partie des fibres III et IV.

Compte tenu des relations présentées ci-dessus, il n'est pas surprenant que la sévérité de l'AMI varie selon l'angle de l'articulation. Notamment, une plus grande inhibition du quadriceps se produit dans les extrêmes du mouvement articulaire, là où la PIA et la décharge provenant des voies afférentes sont les plus importantes. Cela a été montré après injection de solution saline dans les genoux sains (127,136), après ménissectomie (137,138). Dans les genoux les plus atteints, l'inhibition du quadriceps est significativement plus importante en extension complète (139) et en flexion complète (140) qu'en milieu d'amplitude. Chez les patients souffrant d'épanchement chronique, il a été montré en 1987 que l'AMI est plus importante en extension complète qu'à 90 degrés de flexion (141). Il est important de noter que même en l'absence d'un épanchement cliniquement détectable, les patients peuvent présenter une AMI du quadriceps au moins deux fois plus importante en extension complète comparativement à une amplitude de 30 à 40 degrés de flexion du genou dans les premiers jours suivant la ménissectomie (137,138).

En résumé, l'épanchement dans le genou :

- augmente la pression intra-articulaire,
- augmente la fréquence de décharge des afférences du groupe II du genou,
- possède un puissant effet inhibiteur sur les quadriceps,
- peut causer une AMI importante, même s'il est cliniquement indétectable.

Il est donc primordial pour le clinicien de minimiser l'apparition ou l'aggravation de tout épanchement articulaire, par exemple dès l'apparition d'une blessure ou en post-opératoire immédiat. L'amplitude de l'AMI étant modulée par l'angle articulaire et par l'importance de

l'épanchement, une des pistes thérapeutiques pourrait être la réalisation d'exercices de renforcement isométrique du quadriceps, là où la pression intra articulaire est la plus faible, c'est à dire dans une amplitude comprise entre 30 à 50 degrés de flexion du genou (115,127,136). Ces modalités sont celles susceptibles de maximiser l'activation des quadriceps, permettant alors un renforcement musculaire plus efficace (121,127).

1.3.3.1.3.2. L'inflammation et la douleur

Bien qu'un épanchement ait le potentiel de causer à lui seul une AMI sévère, il n'est généralement pas le seul facteur mis en cause. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, la combinaison de la ponction de l'épanchement du genou, et d'une l'injection intra-articulaire de corticostéroïdes s'est avérée augmenter le couple de force du quadriceps ainsi que son amplitude EMG d'environ 30% après 14 jours, un effet attribué par les auteurs à une diminution de l'AMI (142). Le couple avait certes augmenté de 8,8 Nm immédiatement après l'aspiration (ce qui est cohérent avec notre chapitre précédent), mais avait aussi augmenté de 21 Nm 14 jours après l'injection de corticostéroïdes. Ceci suggère que la modulation de l'inflammation due aux corticostéroïdes pourrait avoir joué un rôle important dans la réduction de l'AMI.

En se focalisant que sur la composante douloureuse de l'inflammation, Fahrner et coll (143) ont montré dans un premier temps que la ponction d'un épanchement chez des 13 patients atteints de gonarthrose augmentait de 13,6 % la force isométrique du quadriceps, mais également que l'injection conjointe de lidocaïne entraînait une augmentation de la force de 8% supplémentaires. Ces résultats suggèrent donc qu'il existe d'autres facteurs que la modification de la pression intra-articulaire dans la genèse de l'AMI.

Pour soutenir l'hypothèse selon laquelle l'inflammation modifiait la genèse et la transmission de l'information afférente, plusieurs études sur l'animal ont examiné les effets de l'inflammation sur la modulation de la décharge afférente à l'aide de modèles expérimentaux de gonarthrose. Ces études ont montré que l'induction de l'inflammation produit des changements puissants et durables dans la sensibilité des terminaisons nerveuses libres des voies afférentes des groupes III et IV, notamment par le phénomène de « sensitisation périphérique » (101,144,145). Cette sensitisation - « sensitization » en anglais - est un processus dans lequel l'administration répétée d'un stimulus entraîne l'amplification progressive d'une réponse. Dans notre cas, il s'agit de l'amplification de la douleur suite à la répétition d'un stimulus nociceptif.

Un des mécanismes expliquant ce phénomène est l'abaissement du seuil d'activation des récepteurs des fibres III et IV, de sorte qu'un mouvement articulaire normal ou une stimulation mécanique non-douloureuse des structures articulaires entraîne une décharge afférente suffisamment intense pour être douloureuse (101,144,145). Il a aussi été montré que ces récepteurs présentent une réactivité accrue aux stimuli mécaniques nocifs et une fréquence de salves augmentée lorsque l'articulation du genou est maintenue en position statique (146).

Enfin, le processus inflammatoire peut activer un certain nombre de terminaisons nerveuses libres silencieuses appelées « les nocicepteurs endormis » (144,145,147). Ces nocicepteurs, représentant un quart des fibres C du corps (148), sont généralement insensibles aux stimuli, qu'ils soient inoffensifs ou nocifs. Cependant, la libération de médiateurs inflammatoires "réveille" ces récepteurs, abaissant considérablement leur seuil, et leur permettant de répondre à une large gamme de stimuli mécaniques (145,149,150).

A ce stade, nous pourrions être tentés de nous dire - en toute logique - que seule la composante douloureuse de l'inflammation engendre l'AMI. Or, il est important de se rappeler que l'AMI peut aussi se produire en l'absence de douleur, et qu'il existe également des relais médullaires et supra-médullaires de la douleur, qui modifient individuellement la perception de la douleur (151).

De plus, nous allons voir maintenant que la relation entre la douleur et l'AMI est inconstamment corrélée. Chez 30 sujets présentant une syndrome fémoro-patellaire, ceux qui ont évalué leur douleur au genou à un niveau plus élevé sur une échelle visuelle analogique avaient tendance à avoir une AMI du quadriceps plus sévère (81). Dans d'autres études, il a été montré que des réductions de la gonalgie par analgésie épidurale ont été associées à une augmentation de l'activation du quadriceps :

- après une chirurgie de reconstruction du LCA (152),
- après injection de corticoïdes intra-articulaires chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (142),
- injection de corticoïdes intra-articulaires et d'arthrose (153,154).

A l'opposé, d'autres études ont révélé une faible relation entre la douleur et l'AMI (3,75,81,84,95,130,155,156). Dans la même étude citée plus haut chez les patients souffrant de syndrome fémoro-patellaire, il a été démontré que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) réduisent significativement la douleur par rapport au placebo, mais n'ont aucun effet

sur la sévérité de l'AMI (81).

Aussi, Shakespeare et coll (82) ont obtenu deux résultats intéressants concernant les relations existantes entre l'AMI et la douleur. Après une chirurgie du genou, une injection intra-articulaire de 15 ml d'anesthésique local a permis à cette équipe de réduire considérablement la douleur et l'AMI chez leur 14 patients ; cependant, si seulement 10 ml d'anesthésique étaient perfusés, la douleur était en grande partie éradiquée tandis que l'AMI demeurait inchangé. Deuxièmement, cette équipe a montré que dans les 24 heures suivant une méniscectomie, l'activation du quadriceps lors d'une contraction volontaire maximale était généralement réduite de 80 à 90 % par rapport aux mesures préopératoires. Cette diminution était expliquée, selon les patients, par la douleur induite par la contraction à un délai trop proche de la chirurgie. Cependant, bien que cette douleur à J3-J4 post-opératoire avait diminué à 7/100 sur une échelle visuelle analogique, l'inhibition du quadriceps se situait toujours entre 70 et 80%. Deux semaines après l'opération, alors que la douleur était absente dans la plupart des cas, l'AMI était encore mesurée entre 30 et 50 % de la CVM.

Enfin, de faibles corrélations ($r^2 = 0,09-0,22$) ont été observées entre la douleur et l'AMI chez des patients atteints d'arthrose (155), et après une pose de prothèse totale de genou (84,130).

En résumé, la libération de médiateurs de l'inflammation en cas d'arthrose, de blessure ou d'une intervention chirurgicale, augmente considérablement la décharge d'influx nociceptifs, notamment en sensibilisant les terminaisons nerveuses libres innervées par les afférences des groupes III et IV. Chez l'homme, l'injection intra-articulaire d'anesthésique local ou de corticostéroïdes réduit l'AMI avec un effet supérieur à la simple ponction articulaire, en inhibant complètement la transmission d'information via les terminaisons sensorielles. Au-delà de sa fonction première - non pas moins importante - de soulager le patient, cette inhibition des informations est perçue comme un bon moyen de contrecarrer la sensitization périphérique. Il est donc important de retenir à ce stade :

- que l'AMI peut se produire en l'absence de douleur,
- que la présence de douleur chez un patient doit faire rechercher une AMI, car elle y est statistiquement associée,
- que la douleur est un mauvais indicateur sur la sévérité de l'AMI,

- et enfin, que le traitement de la douleur peut réduire, mais de façon inconstante, la sévérité de l'AMI.

1.3.3.1.3.3. La laxité articulaire

La laxité peut altérer l'activation des récepteurs sensoriels du genou. Les dommages structuraux, ou la dégénérescence d'éléments tels que la capsule articulaire ou les ligaments, conduisent à une plus grande translation des surfaces articulaires pendant le mouvement. Cette hypermobilité est alors susceptible d'augmenter l'activation des mécanorécepteurs et des nocicepteurs impliqués dans la signalisation des limites du mouvement articulaire (2). Cela a été démontré en 1997 et 1999 chez le chat, en réalisant une transection chirurgicale du LCA et en réalisant une mesure de l'activité afférente des principaux nerfs de l'articulation du genou dénommés « nerf postérieur », « nerf médial » et « nerfs périarticulaires ». Après cette transection du LCA, Gomez-Barrena et coll (157) ont noté une augmentation significative de la transmission des potentiels d'action afférents au cours d'une série de mouvements standardisés du genou. Puis, immédiatement après la transection, l'équipe chirurgicale a reconstruit le LCA, et a réalisé des enregistrements répétés de ces nerfs. Il a été constaté :

- que la reconstruction inversait partiellement ces changements, le débit des impulsions afférentes retrouvant progressivement des valeurs de référence dans les nerfs périarticulaires,

-qu'il persistait cependant de façon significative des différences entre les influx du nerf médial et du nerf postérieur chez les genoux reconstruits comparativement à leur valeur initiale, suggérant selon les auteurs l'existence – entre autres - de troubles proprioceptifs sous-jacents.

Une étude menée en 2008 par les mêmes chercheurs (158) sur 24 chats et avec une durée de suivi plus longue - suggère que des différences dans la transmission des informations afférentes persistent encore 9 à 18 mois après la reconstruction. Ces chats subissaient une transection du LCA, puis, en fonction du type de reconstruction, étaient laissés avec un genou stable ou instable. Il a alors été constaté :

- une augmentation de l'activité musculaire périarticulaire pendant la translation tibiale antérieure dans les genoux chroniquement instables ;

- une perte de la réactivité des nerfs articulaires des genoux reconstruits (qu'ils soient stables ou instables) comparativement à leur état natif, engendrant des troubles de l'arthrokinésie ;

- après chirurgie, une amélioration de la réaction musculaire, cependant incomplète en raison de la modification définitive de l'information, que les genoux soient considérés stables ou instables ;

Il est certes impossible d'établir une comparaison directe avec les humains, et ce genre de protocole est éthiquement inapplicable à l'Homme. Cependant, d'autres études ont mis en lumière l'importance de la stabilité articulaire dans le maintien d'une proprioception de qualité, conjointement à de bons résultats fonctionnels (159,160).

Finalement, même la stabilisation chirurgicale du genou tente de réduire la laxité articulaire (et améliore potentiellement l'arthrokinésie et les troubles proprioceptifs), aucune technique médico-chirurgicale ne peut à ce jour restituer les fonctions neuromotrices ad integrum.

1.3.3.1.3.4. Lésions directes des récepteurs intra-articulaires

Notons d'emblée que les lésions articulaires n'entraînent pas systématiquement une augmentation des potentiels d'action provenant des récepteurs sensoriels articulaires. En effet, bien que l'on puisse s'attendre à ce que la lésion stimule les récepteurs intra-articulaires et fasse déclencher un message douloureux, ce traumatisme peut endommager simultanément les terminaisons sensorielles reliées à ces récepteurs, réduisant ainsi la transmission des informations véhiculées par ces derniers (87,95,105,161,162).

Comme nous l'avons vu précédemment, une augmentation anormale des informations afférentes (comme dans le cas de l'épanchement) est fortement associée à l'AMI. Cependant, il existe d'autres populations d'afférences nerveuses d'origine articulaire qui peuvent avoir des effets opposés sur l'excitabilité des motoneurones. Cela a été discuté dans deux travaux chez le chat : l'un de Grigg en 1978 (163), l'autre de Baxendale en 1981 (164). Leurs résultats suggéraient que l'influx nerveux à destination des motoneurones alpha du quadriceps serait la résultante d'une compétition entre des informations excitatrices et inhibitrices et que, dans le genou sain, cette résultante était globalement excitatrice.

À l'appui de cette hypothèse, Konishi et coll (105) ont alors essayé d'inactiver cette résultante (supposée excitatrice) par l'injection de 5 ml d'anesthésique local dans des genoux sains humains. Il a été montré que cette injection réduisait en effet de façon significative la force du quadriceps ($-8,8 \pm 7,3$ % de la valeur pré-injection) et l'activité EMG intégrée ($17,1 \pm 11$ % de la valeur pré-injection) pendant les contractions isométriques maximales volontaires.

Répéter cette injection dans une population atteinte de rupture du LCA (165) n'a eu en revanche aucun effet de ce type, le couple de force du quadriceps et l'activité EMG n'ayant pas été modifiés avant et après l'injection. Ces observations ont alors amené Konishi et coll à réitérer les suggestions des auteurs précédents (87,95,166) selon lesquelles l'AMI peut résulter d'une perte de production des informations sensorielles par les récepteurs articulaires.

I.3.3.2. Voies-réflexes médullaires impliquées dans l'AMI

Nous verrons dans cette partie :

- qu'une transmission anormale des potentiels d'action depuis le genou peut altérer l'excitabilité des voies réflexes de la moelle épinière,
- qu'il en résulte alors une réduction l'excitabilité des motoneurones α du quadriceps, empêchant alors les centres supra-médullaires (cerveau et tronc cérébral) d'activer complètement le muscle (87,105,122,167,168)

Les afférences nerveuses articulaires se projettent vers de nombreux relais médullaires (168,169), et ont donc le potentiel d'influencer l'excitabilité du motoneurone α du quadriceps via des voies indépendantes. A ce jour, trois voies médullaires ont été identifiées comme pouvant contribuer à l'AMI (Figure 28) :

- La Voie Inhibitrice Non Réciproque (Ib) du groupe I / Group I Nonreciprocal (Ib) inhibitory pathway ;
- Le réflexe de flexion;
- La boucle gamma (γ) / γ -loop.

Ces voies ne doivent pas être considérées comme mutuellement exclusives. Il est probable qu'elles soient simultanément affectées lors d'une atteinte articulaire, la somme de leurs actions régissant alors la sévérité de l'AMI.

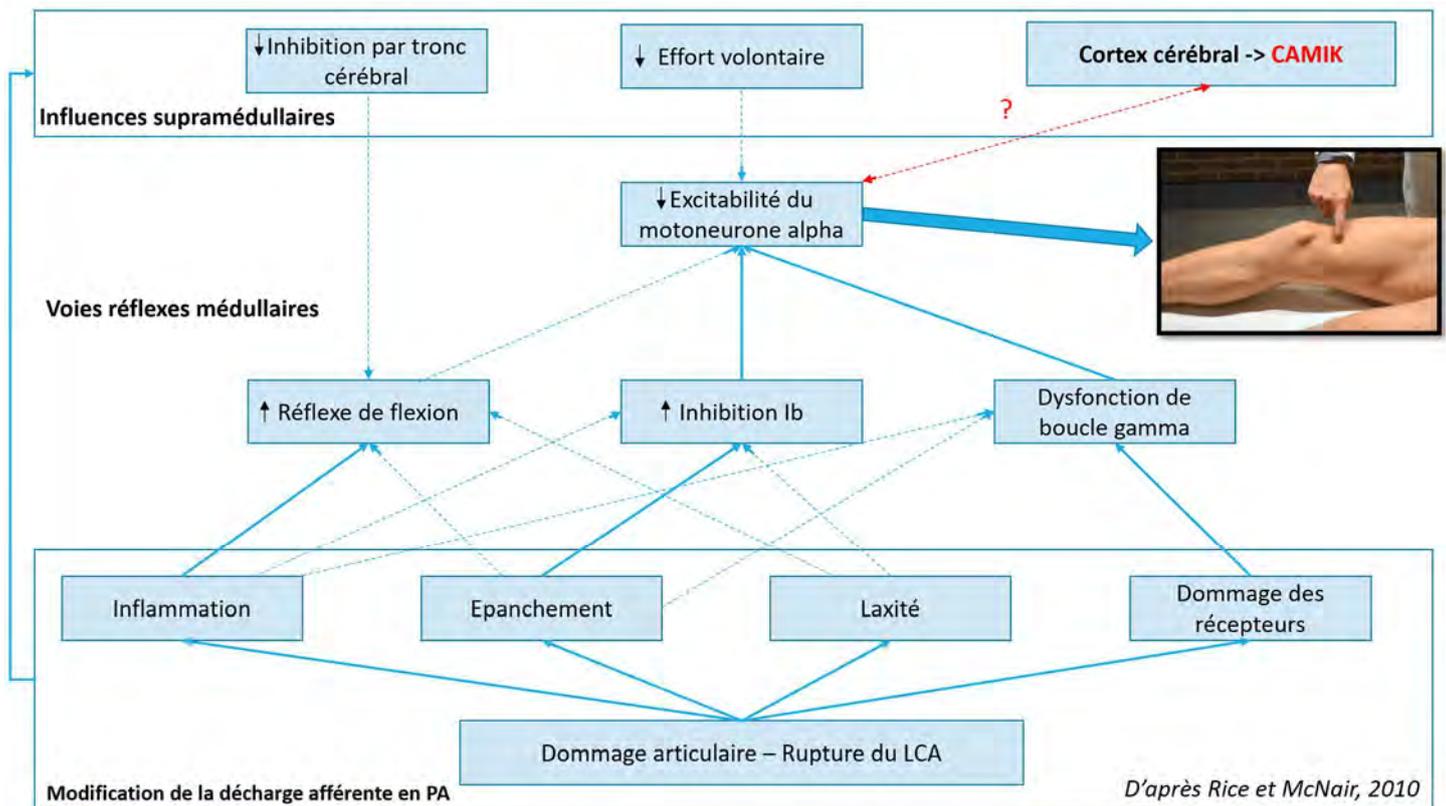


Figure 28 : Diagramme schématique résumant les mécanismes contribuant à l'AMI du quadriceps (164). Les lignes pleines sont les mécanismes dont l'existence est étayée par les preuves expérimentales les plus solides. Je vous conseille de relire ce diagramme à la fin de cette partie.

I.3.3.2.1. L'inhibition non réciproque du groupe I / Le réflexe myotatique inverse

L'inhibition non réciproque du groupe I, également appelée « réflexe myotatique inverse » ou plus anciennement « inhibition autogénique », (168,170) est un réflexe assimilable à une « soupape de sécurité » qui, en modulant l'activation musculaire, permet d'éviter les lésions musculo-tendineuses qu'engendreraient une contraction trop puissante. Deux moyens sont utilisés dans ce mécanisme :

- l'inhibition de la contraction musculaire du muscle agoniste ;
- l'activation du muscle antagoniste.

Ce réflexe met en jeu les organes tendineux de Golgi (cf. I.3.3.1.2.3). Lors de la contraction d'un muscle, les organes de Golgi sont étirés proportionnellement à la force de contraction. La stimulation des organes de Golgi est ensuite relayée par les fibres Ib, qui se projettent dans la moelle au niveau d'interneurones inhibiteurs du même nom (Ib). Ces

interneurones sont reliés au motoneurone alpha, et ont donc une rétroaction inhibitrice sur le muscle, dans le but de le protéger d'une trop grande contraction musculaire.

Les interneurones du groupe Ib sont situés dans les couches V, VI et VII de la moelle épinière (168). Ils reçoivent certes des afférences de type Ib provenant d'organes tendineux de Golgi, mais également des afférences articulaires (170). Leur action inhibitrice entre directement en compétition avec la commande volontaire excitatrice, l'inhibition étant d'autant plus grande que la contraction est puissante. Ces interneurones sont à distinguer des interneurones inhibiteurs Ia, situés dans la lamina VII, et qui sont responsables de l'inhibition des motoneurones antagonistes en lien avec les afférences Ia dans le cadre de l'inhibition réciproque.

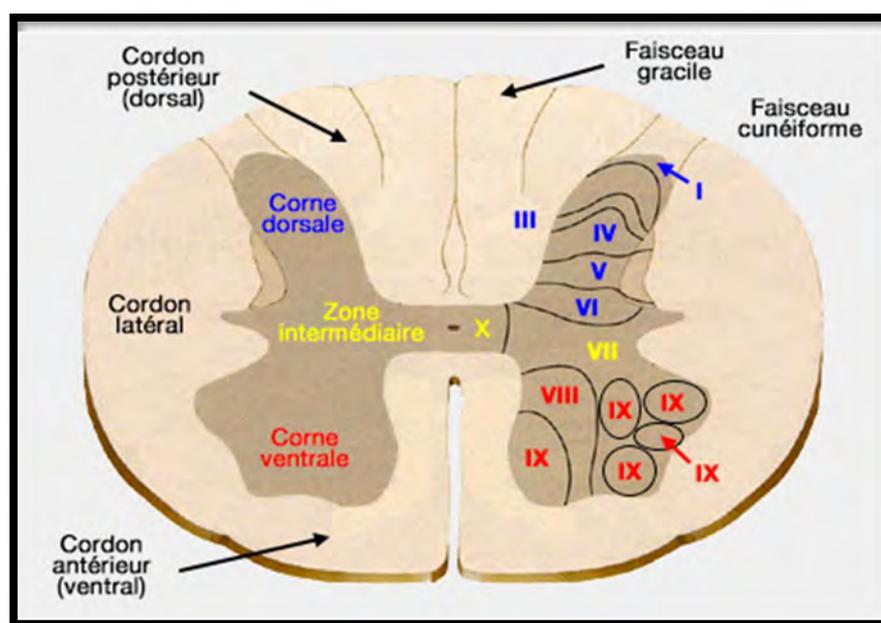


Figure 29 : Schématisation des couches de Rexed. Source : vetopsy.fr (110)

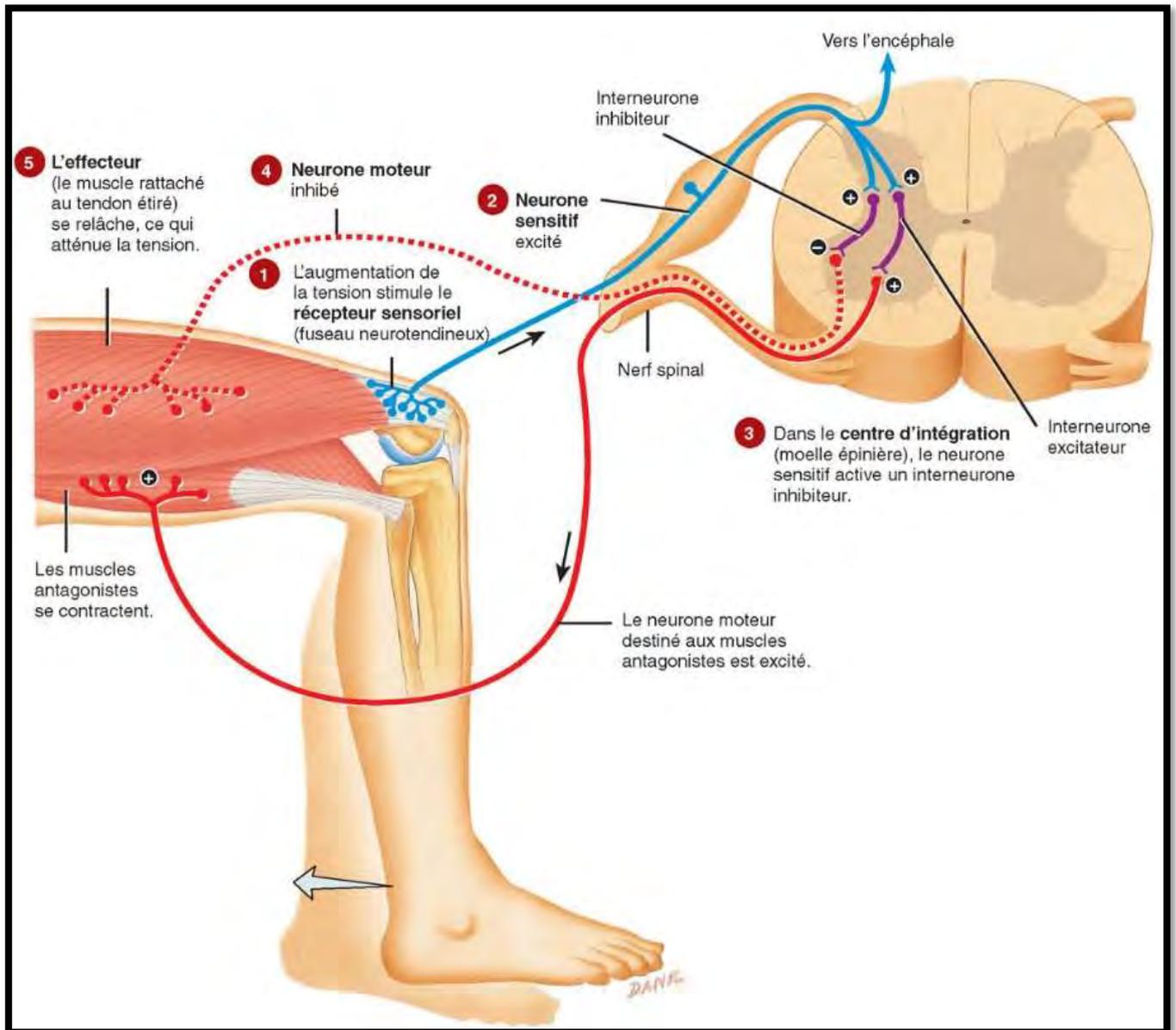


Figure 30 : Illustration de l'action de l'interneurone inhibiteur Ib (en violet, à gauche) lors du réflexe myotatique inverse.
 Source : Neurophysiologie – IDO, G. Beauvalot

Pour le genou, Lundberg et coll (171) ont étudié le lien entre le nombre de PA afférents (aussi appelés « afferent discharge », et que nous nommerons donc « décharge afférente ») articulaires et l'activité des interneurons Ib en stimulant électriquement le nerf articulaire postérieur du genou du chat à faible intensité. L'inhibition Ib des motoneurons extenseurs a été observée avec 2 latences distinctes, suggérant l'existence de voies excitatrices bisynaptiques et trisynaptiques provenant de fibres afférentes de groupe II au niveau du genou en direction des interneurons inhibiteurs Ib. Ces résultats ont ensuite été confirmés par Harrison et Jankowska (170) à l'aide d'enregistrements intracellulaires directs d'interneurons Ib dans la moelle épinière lombaire du chat.

Un autre argument quant à l'implication de ces interneurones dans l'AMI vient de notre connaissance de l'effet de la présence d'épanchement sur l'apparition de cette dernière. En 1990, Iles et ses collaborateurs (122) ont injecté du sérum physiologique dans les articulations du genou humain sain, et ont alors observé une diminution du réflexe H du quadriceps au repos et lors d'une contraction musculaire volontaire. Ces derniers ont alors conclu que l'épanchement artificiel augmentait la décharge de PA provenant des afférences reliées à l'interneurone inhibiteur Ib, inhibant alors la contraction musculaire de la même façon que dans le réflexe myotatique inverse.

A ce jour, nous ne savons pas s'il existe un mécanisme similaire d'inhibition de l'interneurone Ib par les fibres plus petites du groupe III et IV ; en d'autres termes, si les nocicepteurs et les thermocepteurs emprunteraient cette même voie dans la physiopathologie de l'AMI. Cependant, cette hypothèse reste possible, car il a été démontré en 1985 que la stimulation électrique des afférences articulaires des groupes III et IV excitait les interneurones Ib chez le chat, probablement par des voies polysynaptiques (170).

I.3.3.2.2. Le Réflexe de flexion

Le réflexe de flexion est une voie polysynaptique qui produit typiquement un modèle de facilitation des fléchisseurs et d'inhibition des extenseurs (172,173), à la suite d'un stimulus douloureux, ayant pour but d'éloigner le membre de ce stimulus (Figure 31). Cependant, au-delà de cette fonction nociceptive, le réflexe de flexion joue également un rôle important dans d'autres fonctions essentielles comme le contrôle postural, la locomotion, ou encore la défécation (174,175). En pathologie médullaire, l'exemple le plus connu de son altération survient lors du test du réflexe cutané plantaire, où l'hallux effectue alors une extension « lente et majestueuse » : le signe de Babinski (176).

Dans le cas de la nociception, ce réflexe de flexion intègre et synthétise les messages en provenance de plusieurs afférences – dénommées « Flexor Reflex Afferents » (FRA) – et émet alors une action visant à préserver l'intégrité de zone stimulée. À noter également :

- que le message douloureux est relayé aux segments vertébraux adjacents via les interneurones pour potentialiser l'action de flexion du membre ;
- que ce réflexe est souvent lié à un réflexe d'« extension croisée », où l'information douloureuse est transmise à un neurone facilitateur pour les muscles extenseurs controlatéraux, et à un 4^e neurone inhibiteur pour les muscles fléchisseurs.

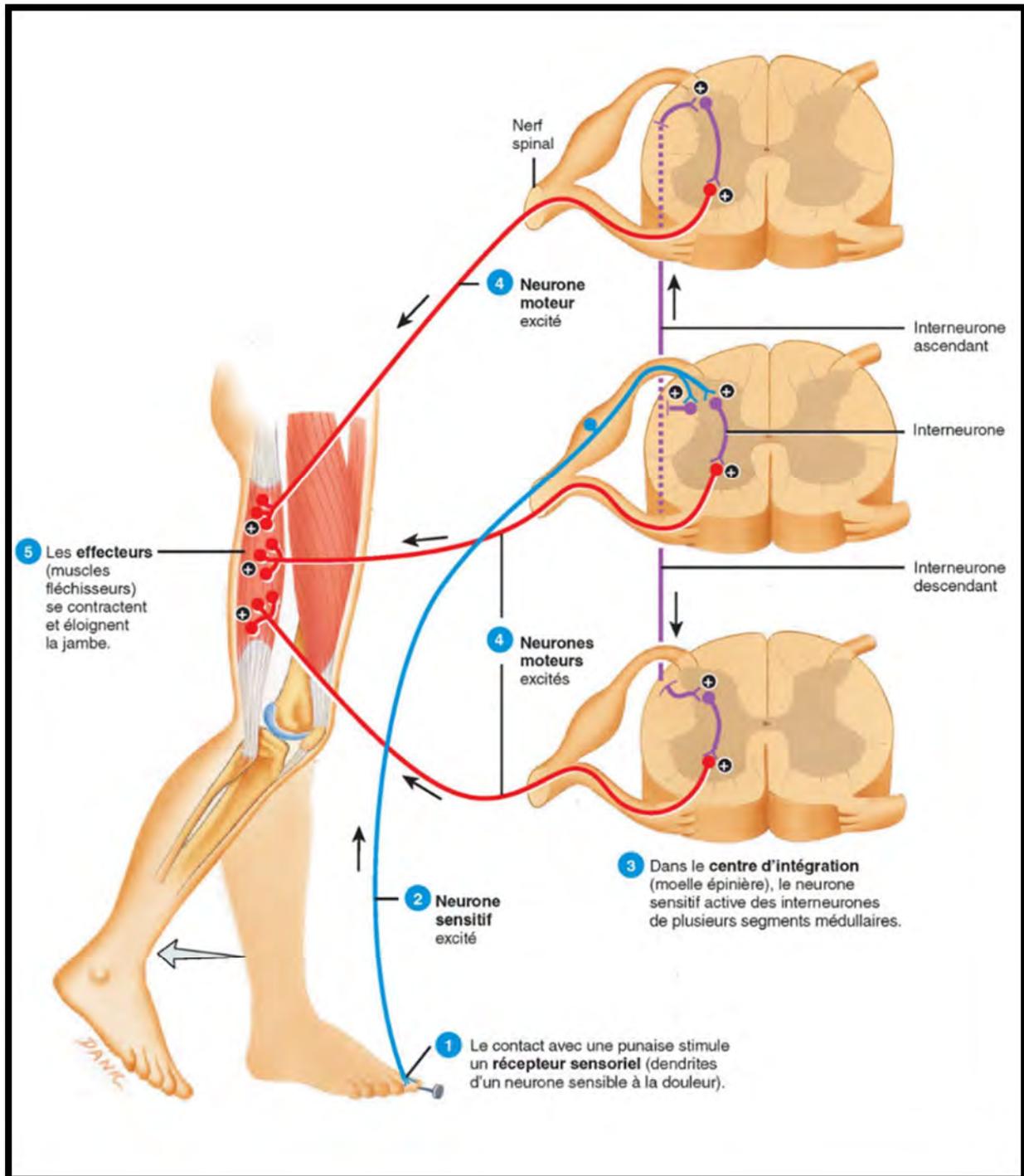


Figure 31 : Le réflexe de flexion. L'inhibition du quadriceps n'a pas été représentée sur ce schéma. Source : Neurophysiologie – IDO, G. Beauvalot

Ainsi, il a été suggéré par plusieurs auteurs (167,177) que l'augmentation de l'excitabilité du réflexe de flexion pouvait être en partie responsable de l'AMI du quadriceps.

A ce jour, les interneurons intervenant dans le réflexe de flexion n'ont pas encore été clairement identifiés. Cependant, des études récentes sur des animaux suggèrent que les

neurones dits « à plage dynamique étendue » (« Wide Dynamic Range » en anglais, WDR) jouent un rôle majeur dans la modulation du réflexe de flexion (178,179). Ces interneurons sont principalement situés dans la couche V de la corne dorsale, et reçoivent des données convergentes de plusieurs sources périphériques afférentes, parmi lesquelles on retrouve les récepteurs articulaires (169,180). Une conséquence de l'inflammation articulaire – et donc du barrage des informations afférentes provenant des fibres des groupes III et IV - est que les neurones à plage dynamique étendue deviennent alors hyperexcitables (181). Ce processus est connu sous le nom de sensibilisation centrale et se caractérise par des modifications plastiques durables de l'efficacité synaptique. C'est notamment le travail de Ji et coll (182), qui ont dressé en 2003 une description exhaustive de ce processus, et posant l'hypothèse que la sensibilisation serait un phénomène de plasticité synaptique qui utilise des mécanismes moléculaires étonnamment similaires à ceux de la mémoire.

Dans la sensibilisation, le seuil d'activation des neurones à plage dynamique étendue est progressivement abaissé après l'apparition de l'inflammation. Neugebauer et Schaible (181) ont démontré en 1990 chez le chat que ces neurones présentaient alors une activité accrue en réponse à des stimuli de plus en plus « inoffensifs » (par exemple, lors d'une compression ou d'une mobilisation douce du genou). Également, au fur et à mesure que l'inflammation se développe, les champs réceptifs de ces neurones s'élargissent, réagissant davantage aux stimuli mécaniques provenant de zones adjacentes telles que la cuisse, voire de tissus non enflammés éloignés, et ce, jusqu'au membre controlatéral (181). Le parallèle avec l'AMI a été établi lors d'autres travaux de recherche (78–80,86,89) lorsqu'il a été découvert que l'AMI pouvait atteindre le côté controlatéral.

Dans les études impliquant des animaux, l'induction expérimentale d'une arthrite (microcristalline) du genou est suivie d'une augmentation de l'excitabilité du réflexe de flexion. Les motoneurons de muscles fléchisseurs de la jambe sur la cuisse (*biceps femoris* et *semitendinosus*) présentent des réponses significativement accrues au pincement standardisé des orteils ipsilatéraux et controlatéraux, indiquant une excitabilité centrale accrue de la voie réflexe de flexion (183). De façon notable, lorsque l'inflammation du genou atteint son paroxysme, l'amplification du réflexe de flexion induite électriquement a augmenté en moyenne de 545% (\pm 174%) (107), tandis que le nombre de motoneurons fléchisseurs répondant à la pression et/ou à la flexion/extension douce augmenté de 14 à 41%, suggérant un abaissement du seuil réflexe de flexion (117). Ferrell et coll (107) ont ensuite démontré que l'injection d'un

anesthésique local dans le genou enflammé a ramené l'intensité du réflexe aux valeurs témoins ($80 \pm 17\%$), confirmant le rôle des récepteurs sensoriels articulaires dans cette réponse.

Bien que les résultats d'études sur l'Homme soient moins convaincants, il est fort probable que le réflexe de flexion contribue à l'installation et/ou le maintien d'une AMI. Leroux et coll (184) ont examiné la relation entre la douleur du genou chez des patients atteints de syndrome fémoro-patellaire (SFP) et l'excitabilité du réflexe de flexion. Six patients et six témoins ont bénéficié d'une mesure de l'amplitude du réflexe H sur le quadriceps (pour la partie monosynaptique), et sur le chef long du biceps femoris (pour la partie polysynaptique). Les deux groupes ont bénéficié de ces mesures avant et après application de froid pendant 10 minutes sur le genou lésé des patients, et sur le genou homolatéral pour les témoins appariés. Par rapport aux témoins, des seuils de réflexe de flexion significativement plus bas ont été trouvés chez les patients souffrant de SFP, suggérant une augmentation de l'excitabilité de cette voie réflexe. Il est important de noter que ces auteurs ont montré que l'activation du réflexe de flexion (par l'envoi d'une stimulation nociceptive au nerf sural) entraînait une inhibition concomitante du quadriceps (avec une inhibition plus importante du vastus medialis) pendant sa contraction isométrique.

Il a été démontré que les seuils du réflexe de flexion sont plus bas chez les patients atteints d'arthrose du genou que chez les témoins du même âge et du même sexe (124). Cependant, aucune relation significative n'a été trouvée entre le seuil du réflexe de flexion et l'amplitude de l'AMI, évaluée à l'aide de la technique de « burst superimposition ». Cela peut être en partie attribuable à l'insensibilité de la superposition des trains de stimulation à des niveaux d'inhibition plus faibles, puisque, de façon étonnante, seulement 4 des 20 sujets atteints d'arthrose présentaient un déficit d'activation du quadriceps dans cette étude.

Des recherches plus poussées s'imposent pour déterminer avec précision à quel degré le réflexe de flexion est impliqué dans l'installation et / ou le maintien de l'AMI.

I.3.3.2.3. La boucle Gamma / Gamma-Loop

La boucle γ est un circuit réflexe spinal, agissant comme un système de réglage de la sensibilité des fuseaux neuromusculaires. L'activation continue de cette boucle permet le tonus musculaire, participant ainsi à l'adaptation posturale et aux mouvements volontaires.

Dans la corne antérieure de la moelle épinière, il existe une population de motoneurones, appelés motoneurones γ . Ces derniers innervent les fibres des fuseaux neuromusculaires.

Comme nous le verrons ci-après Ils sont sous le contrôle de nombreuses influences supraspinales. Plus précisément, on distingue deux types de motoneurones γ : statiques, et dynamiques. Leurs caractéristiques sont décrites ci-après.

Caractéristiques	Motoneurones γ statiques	Motoneurones γ dynamiques
Innervent	Fibres statiques à sac nucléaire (type bag2) et Fibres à chaîne nucléaire	Fibres dynamiques à sac nucléaire (type bag1)
Adaptent leur stimulation selon	La longueur du muscle	La vitesse de variation de longueur du muscle
Fonction principale	Tonus musculaire, contrôle postural (régulation du tonus)	Adaptation de la longueur du FNM lors de mouvements rapides

Tableau 2 : Caractéristiques des motoneurones γ (185).

Les fibres musculaires intrafusales primaires (ou à sac nucléaire) sont innervées par les terminaisons sensorielles primaires (Fibres Ia) tandis que les fibres intrafusales secondaires (ou à chaîne nucléaire) sont innervées, en leur centre, par les terminaisons des fibres nerveuses primaires (de type Ia) et, de part et d'autre de la région centrale, par les fibres nerveuses secondaires (Fibres du groupe II). Les fibres du groupe II répondent à l'allongement par une activité électrique soutenue (statique ou tonique) tout au long de l'étirement, alors que le groupe Ia répond principalement à la première phase de l'étirement musculaire (réponse dynamique ou phasique) et, d'une manière plus faible, au maintien de l'étirement

Un bon fonctionnement de la boucle γ est nécessaire pour obtenir une activation musculaire complète pendant les contractions volontaires. Ainsi, une altération de la transmission le long de cette voie pourrait contribuer à l'AMI (3,44,105).

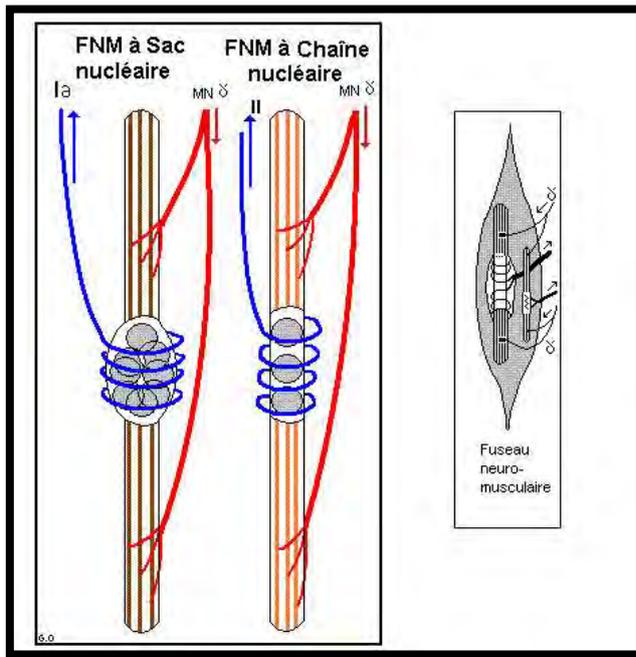


Figure 32 : Représentation des deux types de fuseau neuromusculaire. A noter que le FNM à sac nucléaire possède des afférences de type Ia, tandis que le FNM à chaîne nucléaire possède des afférences de type II. A noter qu'il existe également des fibres Ia dans le FNM à chaîne nucléaire, non représentées ici.

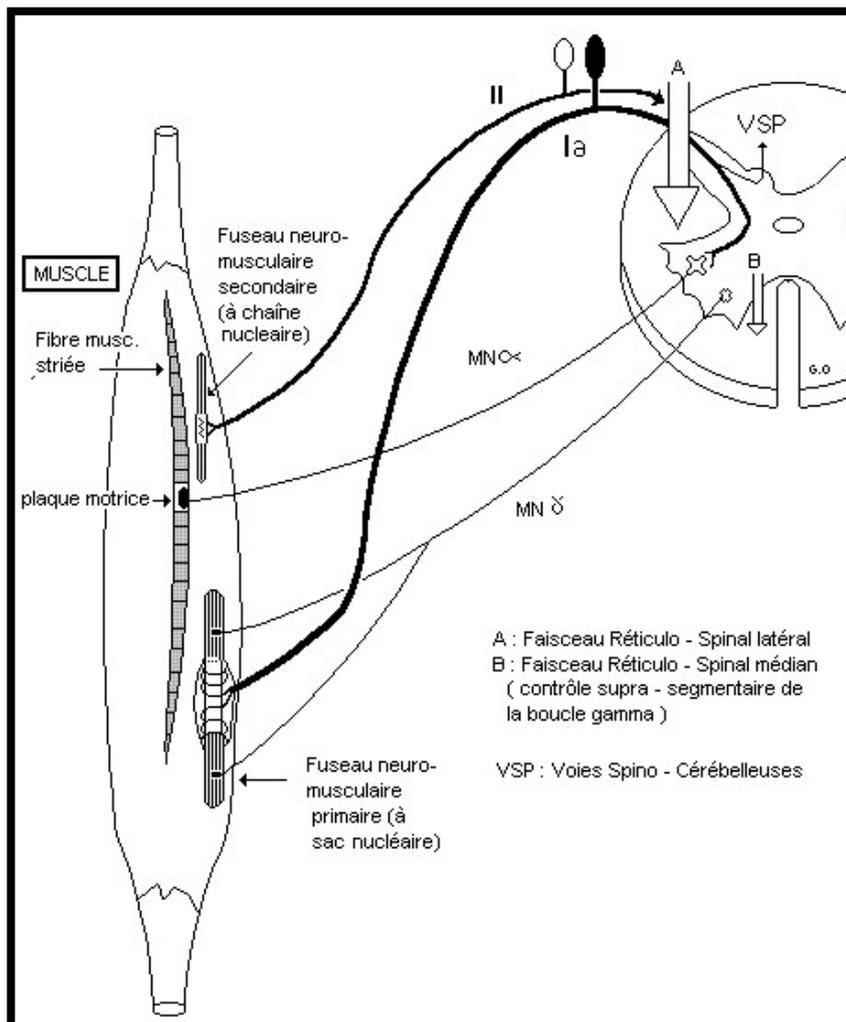


Figure 33 : Représentation de la boucle gamma. Lors d'une contraction musculaire, les centres supraspinaux (non représentés) co-activent le pool de motoneurones alpha et gamma. Le pool de motoneurones gamma innerve à son tour les FNM, permettant ainsi la régulation de la longueur de ces derniers. Puis les FNM, via les afférences Ia et II, transmettent alors un message excitateur au pool de motoneurones alpha par un relai synaptique en passant par la corne dorsale de la moëlle, permettant ainsi le contrôle de la contraction musculaire.

Pour étudier l'importance de la boucle γ dans l'activation musculaire, quelques auteurs ont utilisé la vibration prolongée pour atténuer expérimentalement l'excitabilité des fibres afférentes Ia. Un stimulus vibratoire, appliqué au muscle ou à son tendon, bloque temporairement la transmission d'information dans ces fibres soit (186):

- en augmentant leur seuil d'activation,
- en augmentant l'inhibition présynaptique,
- et/ou en provoquant une déplétion des neurotransmetteurs excitateurs à leur extrémité terminale.

Chez les sujets sains, des vibrations prolongées (20 à 30 minutes) entraînent une réduction de l'activité EMG, de la fréquence de décharge de l'unité motrice et de la force musculaire (105,187–189) lors de contractions volontaires maximales. Cependant, chez les patients présentant une rupture du LCA, les vibrations prolongées n'ont eu aucun effet sur l'activité EMG ni sur la fréquence de décharge de l'unité motrice. Cela amène à penser qu'il existerait chez les patients atteints de rupture du LCA un défaut de transmission entre les fibres Ia et les motoneurones, alors baptisé par les auteurs « dysfonctionnement de la boucle γ / γ -loop dysfunction » (105). Des constatations similaires ont été faites chez des patients après une reconstruction du LCA, jusqu'à 20 mois après la chirurgie (190–192). Il est intéressant de noter, dans les travaux de Konishi et ses collaborateurs, qu'il a été démontré que le dysfonctionnement de la boucle γ se produit de façon bilatérale, tant chez les patients ayant subi une lésion du LCA, que ceux ayant bénéficié d'une reconstruction du LCA, mais que la transmission dans la boucle γ controlatérale peut être rétablie - au moins partiellement - 18 mois après la chirurgie (191). On ignore actuellement si la dysfonction de la boucle γ contribue à l'AMI dans d'autres pathologies du genou que la rupture du LCA.

Pour expliquer le dysfonctionnement de la boucle γ , les chercheurs ont suggéré que les dommages structuraux au LCA entraînaient une perte du rétrocontrôle excitateur des mécanocapteurs ligamentaires aux motoneurones γ et/ou aux centres supraspinaux, avec pour effet une diminution de la coactivation α - γ lors de fortes contractions musculaires (88,105,166,167).

À l'appui de cette hypothèse, Konishi et coll (105,165) ont montré que l'injection intra-articulaire de 5 ml d'anesthésiant local réduisait le couple isométrique maximum quadriceps et l'activité iEMG. Cependant, la même perfusion d'anesthésique local dans les articulations du genou atteint d'une rupture isolée du LCA n'avait eu aucun effet sur le couple du quadriceps ou l'activité iEMG. De plus, des vibrations prolongées du tendon rotulien chez des sujets dont les

genoux étaient indemnes mais anesthésiés n'ont pas fait diminuer la force maximale de sortie des quadriceps ou l'amplitude de l'EMG, contre-argumentant l'hypothèse principale.

Konishi et coll ont alors réalisé plusieurs études mesurant la force motrice et le volume quadricipital chez des sujets atteints de rupture du LCA comparativement à des sujets sains au cours du temps. Un travail de 2007 (191) a mis en évidence une altération bilatérale de la boucle gamma après rupture du LCA. Les résultats montraient que le couple musculaire par unité de volume du quadriceps des côtés blessés et indemnes des patients 12 mois après la reconstruction du LCA et avec rupture du LCA était significativement plus faible que celui des sujets sans antécédents de lésion au genou. Cependant le rétablissement de la boucle gamma était pleinement effectif dans le quadriceps du côté sain à 12 mois. Leurs travaux de 2011 (5) ont ensuite permis d'estimer le délai de restauration fonctionnelle des mécanorécepteurs du genou atteint après reconstruction du LCA à 18 mois. Ces travaux ont été d'ailleurs concordants avec ceux de Barrack (1997), d'Ochi et leurs collaborateurs (1999, 2002). L'hypothèse donnée par Konishi et coll pour expliquer ce phénomène est qu'il existerait un phénomène de réafférentation par voie rétrograde des mécanorécepteurs à la boucle gamma.

Ces observations ont conduit l'équipe de Konishi et coll à conclure que les informations provenant des récepteurs sensoriels présents dans le LCA sont essentiels au bon fonctionnement de la boucle γ . Cette conclusion se base sur le fait qu'une lésion du LCA :

- engendre initialement une altération des mécanocepteurs présents dans le ligament ;
- qui engendre alors une perte du feedback d'informations via les motoneurones gamma ;
- qui conduit à une diminution chronique du feedback des fibres Ia aux muscles périarticulaires ;
- entraînant enfin une altération chronique du recrutement d'unités motrices à seuil élevé ;

Notons enfin que la plupart des études sur l'altération de la boucle gamma se sont focalisées sur la rupture du LCA. Il est donc nécessaire que d'autres études puissent évaluer l'implication d'autres récepteurs sensoriels du genou dans cette altération de la boucle gamma (100,104,162,193).

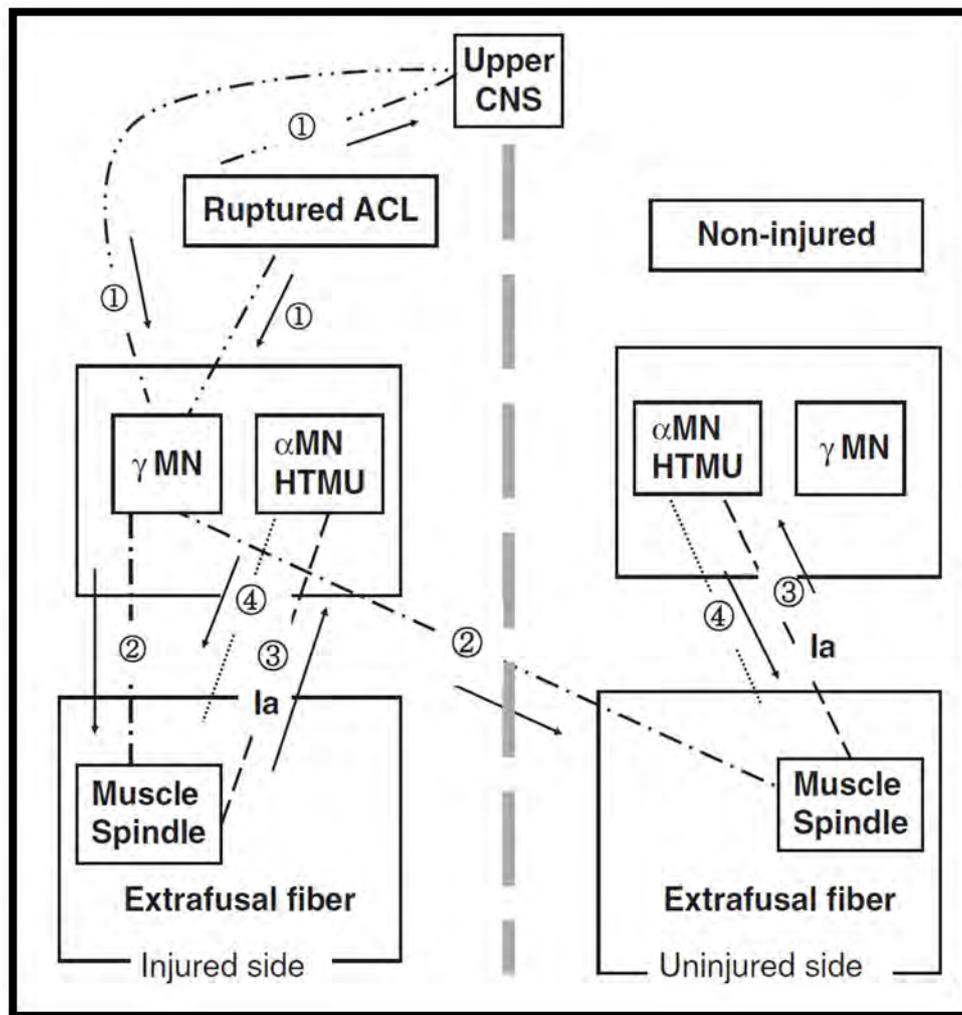


Figure 34 : Diagramme du modèle de désactivation entre le LCA et la boucle gamma selon Konishi (178). La ligne 1 en pointillés provenant du LCA représente l'atténuation de la rétroaction afférente du LCA au SNC. L'atténuation de la rétroaction afférente du LCA (ligne pointillée 2) se traduit par une diminution de l'activation des motoneurones gamma à la fois du côté indemne et du côté atteint. Cette diminution entraîne alors une atténuation des afférences Ia du côté blessé et du côté indemne (ligne brisée 3) en raison de la sensibilité réduite des fuseaux neuromusculaires. Le recrutement d'unités motrices à haut seuil des deux côtés, nécessitant un retour d'information des fibres Ia pour son bon fonctionnement, est alors entravé (ligne discontinue 4).

En plus de la perte d'informations proprioceptives venant du LCA, une augmentation de la décharge en PA provenant des afférences articulaires nociceptives peut également contribuer au dysfonctionnement de la boucle gamma. Scott et coll (194) ont montré qu'une stimulation de faible intensité du nerf articulaire postérieur du chat, suffisante pour activer les fibres afférentes articulaires des groupes II et III du genou, a un effet excitateur sur les motoneurones gamma des muscles extenseurs du mollet. Cependant, si une seconde stimulation, nociceptive (activant les fibres afférentes articulaires du groupe IV), était appliquée auparavant, l'effet excitateur des afférences des fibres de groupe II et III était réduit ou supprimé. Ainsi, l'influx

nerveux provenant de fibres afférentes du groupe IV peut supprimer les effets excitateurs des récepteurs articulaires à faible seuil sur les motoneurones gamma des muscles extenseurs du genou. Notons toutefois que cette expérience n'a pas encore été reproduite chez l'Homme à ce jour.

Enfin, la transmission de l'information dans la boucle gamma du quadriceps pourrait être altérée par l'augmentation de l'inhibition présynaptique des fibres afférentes Ia. L'inhibition présynaptique implique alors l'existence d'interneurones médullaires inhibiteurs, qui se projettent sur les terminaisons synaptiques des fibres afférentes Ia, en ajustant la quantité de neurotransmetteurs libérée en réponse à un stimulus afférent (195). Comme l'activité d'un large éventail de récepteurs périphériques - y compris les récepteurs articulaires (196) - peut modifier l'excitabilité des interneurones inhibiteurs présynaptiques, une modification de l'influx nerveux afférent via ces récepteurs pourrait théoriquement affecter le quadriceps par l'intermédiaire de ce mécanisme (197). Toutefois, les preuves à l'appui de cette théorie sont limitées, et les conclusions à ce jour sont contradictoires. Les histogrammes de temps post-stimulus des unités motrices du quadriceps ont montré que la stimulation électrique des fibres afférentes articulaires du genou avant la stimulation du nerf fémoral ne modifie pas l'amplitude de la composante initiale (purement monosynaptique) du réflexe H (198). Ceci suggère que l'influx nerveux afférent d'origine articulaire ne modifie pas l'inhibition présynaptique des afférences du quadriceps Ia. En revanche, à l'aide d'un protocole dit « réflexe H modifié », Palmieri et coll (197) ont constaté une augmentation de la dépression réflexe du quadriceps après injection d'un liquide dans le genou. Cette constatation a amené Palmieri et coll à conclure qu'une augmentation de l'inhibition présynaptique pourrait contribuer à l'AMI. Toutefois, cette interprétation peut être contestée pour des raisons méthodologiques et doit être considérée avec prudence.

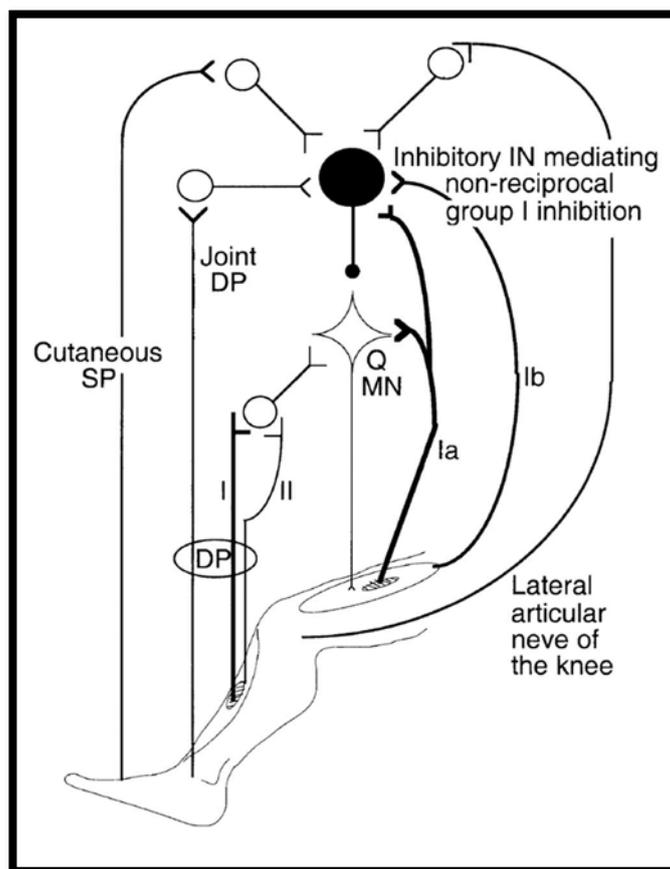


Figure 35 : Illustration des voies-réflexes médullaires impliquées dans l'AMI décrites par Marchand-Pauvert et coll. (187).

La figure ci-dessus illustre la complexité des mécanismes régissant l'inhibition quadricipitale. Le grand cercle noir schématise l'ensemble des interneurons inhibiteurs impliqués dans l'inhibition non réciproque du groupe I (cf. I.I.3.3.2.1), reliés au motoneurone quadricipital (Q MN). Comme vu précédemment, les afférences Ia et Ib des FNM convergent vers ces interneurons inhibiteurs, de même que les afférences articulaires du « nerf artériel latéral de l'articulation du genou », du nerf fibulaire profond (DP), et des afférences cutanées du nerf fibulaire superficiel (Cutaneous SP). Ces afférences ont une synapse avec différents interneurons excitateurs, (représentés par des barres en forme de Y à cercle blanc) ; ces interneurons excitateurs agissent à leur tour sur les synapses inhibitrices (cercles noirs).

Comme on le voit également, cette médiation du Q MN implique une voie autre décrite par Jankowska en 1992 (168). Cette voie est tracée par les afférences du groupe I et II ; dans la figure précédente, elle est illustrée par les afférences du muscle tibialis anterior.

En résumé, le dysfonctionnement de la boucle gamma contribuerait à l'AMI chez les patients présentant une rupture du LCA, et ce même après reconstruction du LCA. Il existe des preuves suggérant que la lésion du LCA :

- désorganise la transmission des informations excitatrices vers le pool de motoneurones gamma du quadriceps,
- que cette désorganisation atténue la décharge en PA des motoneurones gamma,
- engendrant un défaut d'activation des motoneurones alpha par la voie Ia,
- aboutissant au phénomène d'AMI.

D'autre part, plutôt que d'aboutir à un défaut d'activation, la modification de l'information afférente pourrait théoriquement augmenter l'inhibition présynaptique du quadriceps par la voie Ia, contribuant ainsi au dysfonctionnement de la boucle gamma.

A noter qu'il n'existe que très peu d'expérimentations de ce type sur d'autres pathologies du genou que la rupture du LCA, et qu'il existe donc un potentiel de réponses neurophysiologiques dans la réalisation d'expérimentations similaires dans les autres pathologies du genou.

Enfin, signalons que d'un point de vue méthodologique, la réalisation d'études en laboratoire sur l'exploration de la boucle gamma est rendue difficile en raison d'« artéfacts » liés à l'inhibition du motoneurone alpha par la cellule de Renshaw. Cette cellule est un interneurone inhibiteur, recevant directement une collatérale excitatrice du motoneurone alpha. Elle est donc tenue informée de l'activité de décharge du motoneurone alpha, et module alors son inhibition. Cette inhibition de protection, en conditions expérimentales, masque alors certaines variables d'intérêt dans l'étude de la boucle gamma.

I.3.3.3. Influences supramédullaires sur l'AMI, et influence de l'AMI sur les structures supramédullaires.

Nous avons vu que les afférences articulaires possèdent des projections médullaires et différents relais, chacun pouvant être impliqué dans le mécanisme physiopathogénique de l'AMI. La logique fonctionnelle et anatomique nous amène désormais à considérer qu'il peut également exister une influence réciproque :

- des structures supra-médullaires sur l'AMI ;
- de l'AMI sur ces structures supra-médullaires, et sur leur fonctionnement ;

I.3.3.3.1. Réduction volontaire de l'effort

Comme évoqué par Rice et McNair (8), les études portant sur les changements dans l'activation du quadriceps reposent bien entendu sur la motivation des participants. Il a été suggéré - à juste titre - que la réduction de la force et de l'activité du quadriceps pourrait être due en partie à un ajustement subconscient de l'effort volontaire, peut-être par crainte d'endommager ou de provoquer une douleur du genou blessé (140,177,199).

Cependant, il faut rappeler que plusieurs études ont établi que l'AMI mettait en jeu des boucles réflexes (113,122,123,125). En contre-exemple, citons Wood et coll (116), qui n'ont trouvé aucune preuve qu'une réduction volontaire de l'effort contribuait à l'AMI lors de l'induction expérimentale d'un épanchement. Dans cette étude, l'articulation du genou avait été infiltrée avec différents volumes de solution saline et de dextrane (colloïde) ou d'anesthésique local. Les sujets ont eu les yeux bandés tout au long de la procédure de test et n'ont pas été tenus au courant du volume de liquide injecté. Les sujets et l'investigateur ignoraient tous deux la nature du liquide injecté. La présence de sérum physiologique et de dextrane dans l'articulation du genou a entraîné une réduction marquée du couple isocinétique maximal à toutes les vitesses testées. Toutefois, l'injection ultérieure d'anesthésique local avait complètement restauré la force aux valeurs pré-test. De plus, lorsque l'anesthésique a été instillé dans le genou préalablement à la solution saline, le couple de force du quadriceps est resté stable dans le temps. Comme les sujets ne connaissaient pas la nature du liquide injecté, les auteurs ont conclu que les réductions observées dans l'activation des quadriceps étaient dues à l'action réflexe des afférences articulaires, et non à des changements dans la contraction volontaire des patients.

I.3.3.3.2. Modulation du réflexe de flexion par le tronc cérébral - Le Contrôle Inhibiteur Diffus de la Nociception (CIDN)

Le « Contrôle Inhibiteur Diffus de la Nociception » (CIDN) désigne le mécanisme par lequel les neurones WDR spinaux et trigéminaux de la corne dorsale de la moelle, réagissant à la stimulation d'un endroit du corps, peuvent être inhibés par des stimuli nocifs (comme la chaleur, la haute pression ou la stimulation électrique) appliqués à un autre endroit éloigné du corps. En d'autres termes, « la douleur inhibe la douleur » (200). Ce CIDN est déclenché par la stimulation intense des nocicepteurs périphériques, se relayant dans les couches I à V de la moelle épinière.

Les voies descendantes du tronc cérébral exercent généralement un contrôle tonique inhibiteur sur les neurones médullaires impliqués dans le traitement de la douleur et le réflexe de flexion, y compris les neurones à plage dynamique étendue (WDR) (152,196,201). Comme nous l'avons vu précédemment, la présence d'une blessure ou d'inflammation augmente le débit d'information provenant des voies du tronc cérébral, voies qui ont à la fois des composantes inhibitrices et facilitatrices (152,201–205). Ainsi, il est possible que toute atteinte articulaire entraîne une réduction de cette composante inhibitrice (167) et/ou une facilitation de cette transmissions d'information vers les neurones à plage dynamique étendue, augmentant l'excitabilité du réflexe de flexion, et amplifiant l'AMI.

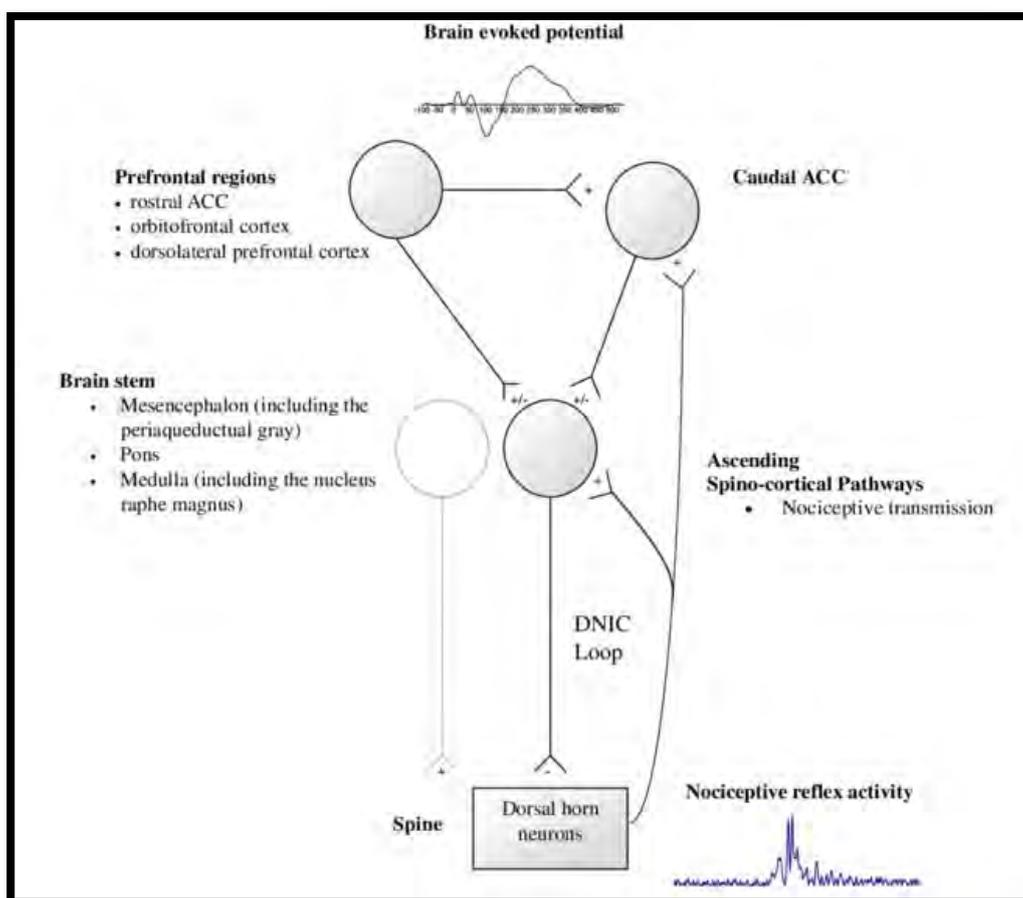


Figure 36 : Mécanismes de l'analésie, mise en situation du CIDN (DNIC loop) (206).

Plusieurs travaux ont évalué l'impact de la chronicisation de la douleur sur l'efficacité du CIDN. La principale découverte de ces travaux est que ce CIDN semble être un mécanisme épuisable au cours du temps. En premier lieu, des études chez le chat et le rat ont montré qu'une monoarthrite aiguë induite entraîne une plus grande inhibition descendante vers les neurones

WDR (201,203–205), avec l’hypothèse que ce phénomène peut aider à limiter la sensibilisation centrale des neurones WDR et à supprimer l'excitabilité du réflexe de flexion. Cependant, avec le temps, l'inhibition descendante retourne au niveau de base (203,207), s'estompant dès la première semaine après le début de l'inflammation malgré une hyperalgie continue (207). Dans un autre travail, Danziger et coll (202) ont montré que dans les stades aigus de l'arthrite (24-48 heures), l'inhibition des neurones trigéminaux par le CIDN était supérieure à celle mesurée en condition « témoin ». Cependant, chez les animaux atteints d'arthrite chronique (3-4 semaines), l'inhibition médiée par le CIDN était revenue à des niveaux normaux, malgré la persistance de l’hyperalgie.

Chez l’Homme, Kosek et al ont observé un épuisement de l'inhibition médiée par le CIDN chez des personnes atteintes de coxarthrose (208). Ces auteurs ont utilisé un algomètre de pression (algomètre PAM) pour induire une stimulation mécanique graduelle des tissus mous recouvrant la hanche. Il a été constaté – en toute logique - que le seuil de douleur était significativement plus bas chez les patients arthrosiques que dans le groupe témoin. Une douleur ischémique au bras a ensuite été induite dans les deux groupes, une procédure couramment utilisée dans les études de laboratoire pour évaluer l'inhibition des neurones WDR par le CIDN. Comme on pouvait s'y attendre, le seuil de douleur a augmenté de façon significative chez les sujets témoins en bonne santé. Cependant, chez les patients atteints d'arthrose, l'ischémie n'a eu aucun effet sur l’intensité de la douleur causée par l’algomètre, suggérant alors un dysfonctionnement du CIDN dans l'inhibition descendante des neurones WDR.

Cependant, dans une étude similaire, Leffler et coll de travail (209) n'ont trouvé aucune preuve de dysfonctionnement du CIDN chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR). Comme on pouvait s'y attendre, les patients atteints de PR présentaient des seuils de perception de la douleur significativement plus bas au niveau de la cuisse que les patients en bonne santé, d'âge et de sexe comparables. Dans cette étude, l'inhibition médiée par le CIDN a été évaluée en immergeant la main controlatérale dans un bain d'eau glacée (test au froid), après quoi les seuils de douleur de pression ont été réévalués dans les deux groupes. Après immersion dans l'eau froide, les seuils de douleur de pression ont augmenté de façon significative chez les sujets atteints de PR et les sujets témoins sains, ce qui a permis aux auteurs de conclure que la fonction d'inhibition médiée par le CIDN chez les patients atteints de PR était conservée. Ces constatations sont en contradiction avec les études chez des patients atteints d'arthrose et d'arthrite expérimentalement induite chez le rat décrites ci-dessus. Comme le suggèrent Leffler et ses collaborateurs (209), cet écart peut être lié aux populations testées (« arthrose » contre

« PR » contre « modèles animaux d'arthrite expérimentale »), à la durée et à la localisation de la maladie articulaire, ou aux différences entre les méthodes d'induction de la douleur de pression et de l'inhibition par le CIDN.

Néanmoins, l'ensemble des données suggère que la pathologie articulaire chronique soit associée à un dysfonctionnement de la modulation par le tronc cérébral des neurones WDR impliqués dans la perception de la douleur et dans le réflexe de flexion. L'importance de la régulation du tronc cérébral semble être influencée par la sévérité de la lésion articulaire, suggérant un rôle possible des voies du tronc cérébral dans le maintien de l'hyperexcitabilité du réflexe de flexion après une atteinte articulaire. Ce phénomène peut en partie expliquer pourquoi l'AMI possède une histoire naturelle si longue.

I.3.3.3. Modifications de l'excitabilité corticospinale – La rTMS

La stimulation magnétique transcrânienne (« Transcranial Magnetic Stimulation » en anglais, souvent abrégée « TMS ») du cortex moteur a récemment été utilisée pour quantifier les changements de l'excitabilité corticospinale associés aux pathologies chroniques de l'articulation du genou (210,211).

Publiée pour la première fois par Barker et coll en 1985 (212), la TMS consiste à appliquer une impulsion magnétique sur le cortex cérébral de façon indolore au moyen d'une bobine. Ce champ magnétique passe alors à travers la peau, les os, et les méninges, et produit alors un courant électrique suffisant pour induire une dépolarisation au niveau des axones de neurones corticaux (213,214), laquelle s'atténue avec la distance.

Une utilisation courante de la TMS est l'enregistrement des potentiels évoqués moteurs (PEM). Le PEM est le reflet de l'activité électrique musculaire résultant de la genèse des potentiels d'action dans le cortex cérébral, puis de leur propagation jusqu'au muscle à travers les voies nerveuses motrices centrales et périphériques. Cette technique permet d'apprécier l'état de fonctionnement de la voie corticospinale – aussi appelé « faisceau pyramidal ». L'indication de cet examen concerne alors toutes les pathologies altérant cette voie, comme les accidents vasculaires cérébraux, maladies neurodégénératives, ou les maladies neuroinflammatoires (liste non exhaustive).

En ce qui concerne son utilisation en recherche sur l'AMI, il a été constaté par On et coll (211) en 2004 que l'excitabilité corticospinale du quadriceps était plus élevée chez les patients souffrant de syndrome fémoro-patellaire chronique (durée moyenne de 3,5 ans) que chez les

témoins sains. Cette excitabilité était augmentée malgré la diminution en amplitude de l'activité EMG du quadriceps pendant les contractions maximales et la diminution du réflexe rotulien chez les sujets présentant une pathologie articulaire.

De même, Héroux et Tremblay (210) ont étudié l'excitabilité de la voie corticospinale du quadriceps chez des sujets atteints de lésions chroniques du LCA (délai médian après blessure de 22 mois). Pour cela, ils se sont intéressés à l'étude du seuil moteur de repos (« Resting Motor Threshold », RMT), qui est défini comme l'intensité minimale de stimulus qui produit un PEM (dans au moins 5 essais sur 10) au repos sur le muscle testé. Dans leur travail, ils ont constaté que le seuil moteur de repos était significativement plus bas du côté lésé que du côté sain ($t=2,87$, $p=0,02$). Aucune différence significative n'a été observée entre les membres chez les sujets témoins en santé ($t=0,60$, $p=0,57$). Il n'a pas été montré de différence significative sur la période de silence cortical (voir explication ci-après).

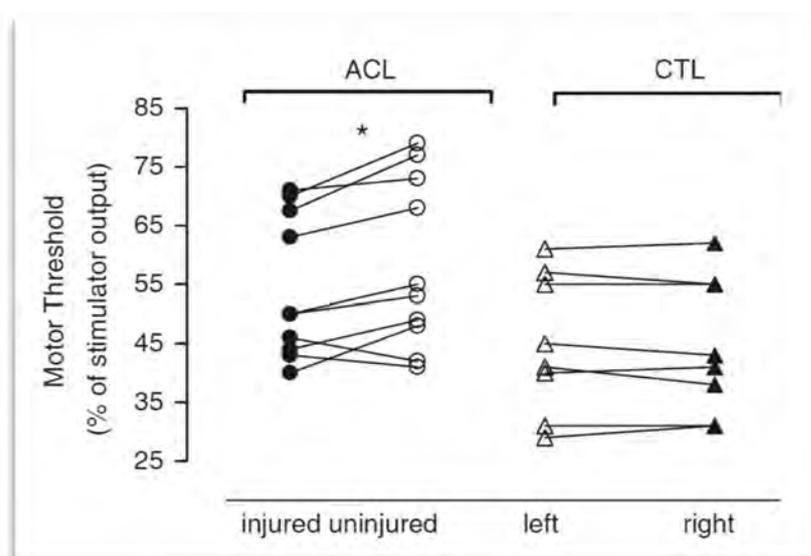


Figure 37 : Seuil Moteur de Repos « Resting Motor Threshold » (RMT) dans l'étude de Héroux et Tremblay. Distribution des RMT dans les deux groupes de participants (ACL pour les patients ayant une rupture du LCA, et CTL pour le groupe contrôle). Notons que les quatre valeurs de RMT plus élevées dans le groupe ACL sont dues à l'utilisation d'une bobine de stimulation moins efficace et qui a été remplacée par la suite.

Selon les auteurs, il est possible que cette augmentation de l'excitabilité corticale motrice soit un des moyens mis en place pour compenser l'inhibition des motoneurones alpha par les voies réflexes médullaires. Ils précisent également que bien que ces résultats montrent une augmentation de l'excitabilité corticospinale lors d'une blessure, qu'il est difficile de préciser à ce jour où se situent anatomiquement les modifications observées (c'est-à-dire dans le cortex moteur par rapport au pool de motoneurones alpha) avec la TMS.

Toujours en utilisant la TMS, l'étude récente de Ward (215) et coll a eu pour but d'examiner l'excitabilité corticospinale du rectus femoris, l'inhibition intracorticale et la représentation de la motricité corticale chez les individus avec et sans lésion du LCA. Pour cela, 18 patients et 18 témoins (appariés selon âge, sexe, et IMC) ont été évalués par stimulation magnétique transcrânienne simple (TMS) alors que chacun des participants maintenaient une force d'extension du genou égale à 10% du poids du corps. Il a alors été observé que la durée de la période de silence cortical – « cortical silence period » (cSP) était plus longue dans le membre blessé du groupe atteint de rupture du LCA que dans le membre non blessé ($p= 0,004$). En revanche, aucune différence significative n'a été trouvée en ce qui concerne l'excitabilité corticomotrice contrairement à l'étude de Héroux et Tremblay (210), avec la réserve exprimée par les auteurs selon laquelle les patients de leur étude étaient blessés depuis moins longtemps ($69,5 \pm 42,7$ jours) que dans cette autre étude (médiane de 22 mois). Il n'y avait pas non plus de différence d'inhibition intracorticale, ni dans la position ou la taille du centre cortical moteur du rectus femoris ($P>0,05$) entre les deux groupes.

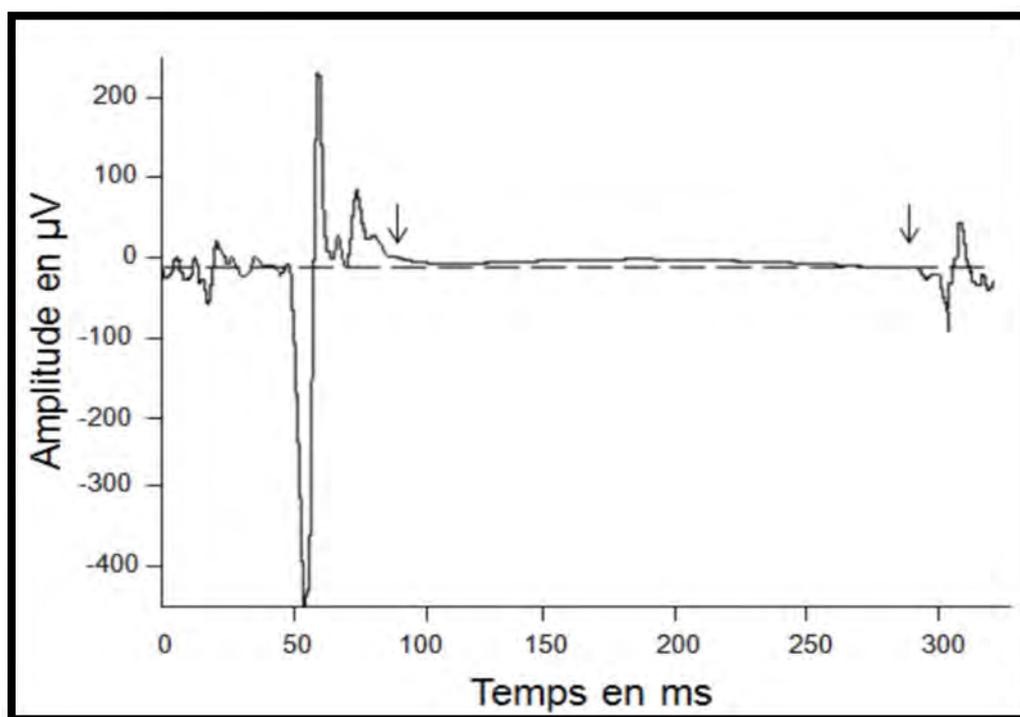


Figure 38 : Représentation schématique d'une période de silence cortical, période bordée par les deux flèches. Il semble qu'il y ait deux mécanismes neuronaux en jeu dans la cSP. Les cinquante premières millisecondes de la cSP seraient liées aux mécanismes inhibiteurs des motoneurons spinaux, notamment via le réflexe-H (143). La seconde partie de la cSP serait quant à elle d'origine corticale, et il a été proposé que le réseau GABAergique ait une influence principale sur cette seconde partie de la CSP. En effet, il a été montré que l'injection d'agonistes des récepteurs GABA_B, comme le baclofène, peut prolonger la durée de cette cSP (144).

Plus récemment encore, une étude longitudinale Lepley et coll (216) de 2015 et portant sur 20 patients présente l'intérêt d'émettre l'hypothèse sur la chronologie de survenue ces deux phénomènes (Figure 39, page suivante). En effet, même si aucune altération de l'excitabilité corticomotrice n'a été observée par rapport aux témoins sains avant l'intervention chirurgicale et deux semaines après celle-ci, des changements bilatéraux dans le seuil moteur actif du quadriceps ont été observés au sixième mois, dans les deux membres atteints du groupe ayant une rupture du LCA. A la différence du seuil moteur au repos, le seuil moteur actif (« Active Motor Threshold », AMT) est défini comme l'intensité minimale de stimulus produisant un PEM (dans au moins 5 essais sur 10) pendant la contraction isométrique du muscle testé à environ 10% de sa force maximale.

Après intervention chirurgicale, il a été observé une augmentation bilatérale cette excitabilité - donc une diminution de l'AMT - ce qui indique qu'une stimulation moindre était nécessaire pour provoquer la dépolarisation des neurones dans le cortex moteur primaire de ces patients. Cette augmentation de l'excitabilité corticospinale intervenait de façon concomitante à la diminution de l'excitabilité des réflexes M et H observée au cours de la même période. En d'autres termes, les patients ayant une rupture du LCA :

- avaient une excitabilité corticospinale qui n'était pas différente de celle des témoins en pré-opératoire et à deux semaines après l'intervention, mais avaient des altérations des voies médullaires réflexes quadricipitales à ces mêmes périodes ;

- avaient en revanche une altération de cette excitabilité corticospinale à 6 mois, comme d'autres auteurs (voir 3.2.3, « une histoire naturelle longue »).

Cette hypothèse a été émise dans des travaux précédents (217). Il existerait alors une relation entre l'excitabilité corticospinale et l'excitabilité des réflexes spinaux, dans laquelle des mécanismes corticaux moduleraient l'excitabilité médullaire. Les auteurs ont d'ailleurs conclu que des recherches futures devraient viser à recueillir des données lors de cette période « grise » (entre la deuxième semaine post-opératoire et le sixième mois) afin de mieux comprendre la façon dont ces deux voies neuronales interagissent.

Table 3. Quadriceps neural excitability and neuromuscular measures between limbs and over time

		ACLr injured limb	ACLr uninjured limb	Healthy matched limb
H:M	Presurgery	0.19 ± 0.12*	0.26 ± 0.14	0.29 ± 0.11
	2 weeks post	0.11 ± 0.08* [‡]	0.17 ± 0.11* [‡]	0.31 ± 0.12
	6 months post	0.24 ± 0.09 ^{‡§}	0.26 ± 0.12	0.28 ± 0.11
AMT (% Tesla)	Presurgery	39.9 ± 8.1	43.4 ± 7.9	37.3 ± 9.1
	2 weeks post	31.0 ± 6.9 [‡]	34.8 ± 11.9 [‡]	36.3 ± 7.7
	6 months post	46.1 ± 8.7* ^{‡§}	47.4 ± 6.5* ^{‡§}	36.8 ± 8.6
MEP	Presurgery	0.02 ± 0.02	0.03 ± 0.03	0.03 ± 0.03
	2 weeks post	0.02 ± 0.02	0.03 ± 0.03	0.02 ± 0.01
	6 months post	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.02	0.02 ± 0.01
MVIC (Nm/kg)	Presurgery	2.09 ± 0.56*	2.60 ± 0.69*	3.59 ± 1.01
	6 months post	2.58 ± 0.69* [‡]	2.79 ± 0.82*	3.57 ± 1.02
CAR (%)	Presurgery	83.1 ± 8.1*	88.3 ± 7.9* [‡]	97.6 ± 1.4
	6 months post	91.2 ± 6.2* [‡]	93.1 ± 5.7* [‡]	97.2 ± 2.0

Alpha level at $P \leq 0.05$.

*Different than healthy matched limb.

[‡]Different than ACLr injured Limb.

[‡]Different than pre-time point.

[§]Different than 2 weeks post-time point.

ACLr, anterior cruciate ligament reconstructed group; AMT, active motor threshold; CAR, central activation ratio; H:M, Hoffmann reflex normalized to maximal muscle response; MEP, motor-evoked potentials at 120% active motor threshold normalized to maximal muscle response; MVIC, maximal voluntary isometric contraction.

Figure 39 : Excitabilité corticomotrice, exploration des réflexes médullaires et activation volontaire du quadriceps dans les travaux de Lepley et coll.

I.4. La rupture du LCA et l'AMI, modèles de plasticité cérébrale ?

Dans cette partie, nous verrons en quoi la rupture du LCA et l'AMI impactent l'organisation fonctionnelle de l'encéphale.

I.4.1. Quelques exemples de plasticité cérébrale

Depuis l'avènement de l'IRM fonctionnelle cérébrale, le nombre d'études portant sur la compréhension des mécanismes régissant le contrôle moteur a considérablement augmenté. Cependant, d'autres travaux n'ayant pas eu recours à cette technique ont vu le jour et ont permis de mieux comprendre le phénomène de plasticité cérébrale.

Rappelons-nous que les homonculi ne donnent qu'une vision incomplète de l'organisation neuro-anatomique du tractus cortico-spinal, et qu'il en est de même pour le cortex sensitif. Pour le contrôle moteur, il a d'ailleurs été longtemps sous-estimé le rôle d'autres faisceaux, comme les faisceaux tecto-spinal et rubro-spinal.

La plasticité cérébrale est en partie sous-tendue par l'adage de Jean-Baptiste de Lamarck, souvent repris par Charles Darwin, selon lequel « la fonction crée l'organe ». Nous en prendrons pour exemple l'augmentation de la représentation corticale des aires contrôlant les doigts chez les musiciens professionnels par rapport à des témoins constatée par l'équipe d'Elbert en 1995 (218). Fait intéressant, cette réorganisation corticale de la représentation des doigts était corrélée à l'âge à partir duquel le musicien avait commencé à jouer.

Les avancées dans la neuro-imagerie ont fourni de nouvelles pistes sur les changements plastiques cérébraux sous-tendus par l'apprentissage de compétences (« skills ») et l'expertise aux niveaux structurel et fonctionnel. Une des découvertes importantes concernent l'augmentation du volume de matière grise ou de la densité des aires cérébrales associées à l'apprentissage d'une compétence. En IRMf, il a été démontré que la neuroplasticité fonctionnelle apparaît non seulement dans le domaine moteur développé, mais également dans les domaines cognitifs et de perception, potentialisant alors les performances.

Le tableau ci-dessous reprend en partie la revue de Chang (219), et notamment quelques exemples sur la plasticité fonctionnelle liée à la pratique sportive ou musicale à différents niveaux de pratique :

Pearce et coll, 2000 (220)	Raquetball	TMS	Plus grande représentation de SIM1 de la main chez les professionnels par rapport aux novices
Milton et coll, 2007 (221)	Golf	IRMf	Activation de zones radicalement différentes chez les professionnels lors de l'exécution du swing par rapport aux novices
Sekiguchi et coll, 2011 (222)	Rugby	IRMf	Plus grande activation du lobe pariétal supérieur et du cortex occipital droits, et plus grande désactivation du cortex préfrontal médial droit chez les joueurs élite par rapport aux novices
Cross et coll, 2009 (223)	Danse	IRMf	Emergence de processus de résonance entre les zones d'observation et d'action lors de l'apprentissage d'une chorégraphie sur 5 jours sans pratique physique
Lotze et coll, 2003 (224)	Violon	EMG	Activation cérébrale plus focalisée dans le cortex moteur chez les professionnels lors d'une imagination de jeu au violon comparativement aux novices
Bangert et Altenmüllern, 2003 (225)	Piano	EEG	Co-activité de SIM1 et cortex auditif 20 minutes après apprentissage, effet augmenté avec 5 semaines d'entraînement, meilleure perception représentation mentale de l'instrument
Herdener et coll, 2010 (226)	Écoute musicale et apprentissage puis exposition à une musique inconnue	IRMf	Réponses hippocampiques améliorées après entraînement à la reconnaissance d'une musique inconnue

Tableau 3 : Études ayant montré l'impact de la pratique d'une activité sportive ou musicale sur l'activation cérébrale. On retrouve souvent dans ces études une corrélation avec le niveau de pratique.

I.4.2. Preuves en EEG

C'est en souhaitant explorer la possibilité de changements dans les schémas d'activation du cortex cérébral que Baumeister et coll (9) ont mesuré en 2007 les caractéristiques spectrales de l'électroencéphalographie de 10 patients ayant bénéficié d'une reconstruction du LCA, et les ont comparées aux caractéristiques spectrales de témoins sains. Les groupes effectuaient une tâche de reproduction de différents angles du genou lorsque l'activité corticale était mesurée. Les patients étaient leurs propres contrôles, la différence d'activité corticale étant mesurée par rapport au côté sain. Les résultats observaient alors une puissance significativement plus élevée des ondes Thêta frontales (F3, F4, F8) dans les zones corticales reliées aux membres inférieurs chez les patients reconstruits par rapport aux membres du groupe témoin. De même, une puissance Alpha-2 significativement plus faible a été observée dans le membre reconstruit au niveau du cortex pariétal (P3, P4). Le rythme alpha étant considéré comme un rythme de veille, cette découverte indique, selon les auteurs, qu'il existerait une plus grande activation corticale dans cette région chez les patients ayant bénéficié d'une reconstruction du LCA.

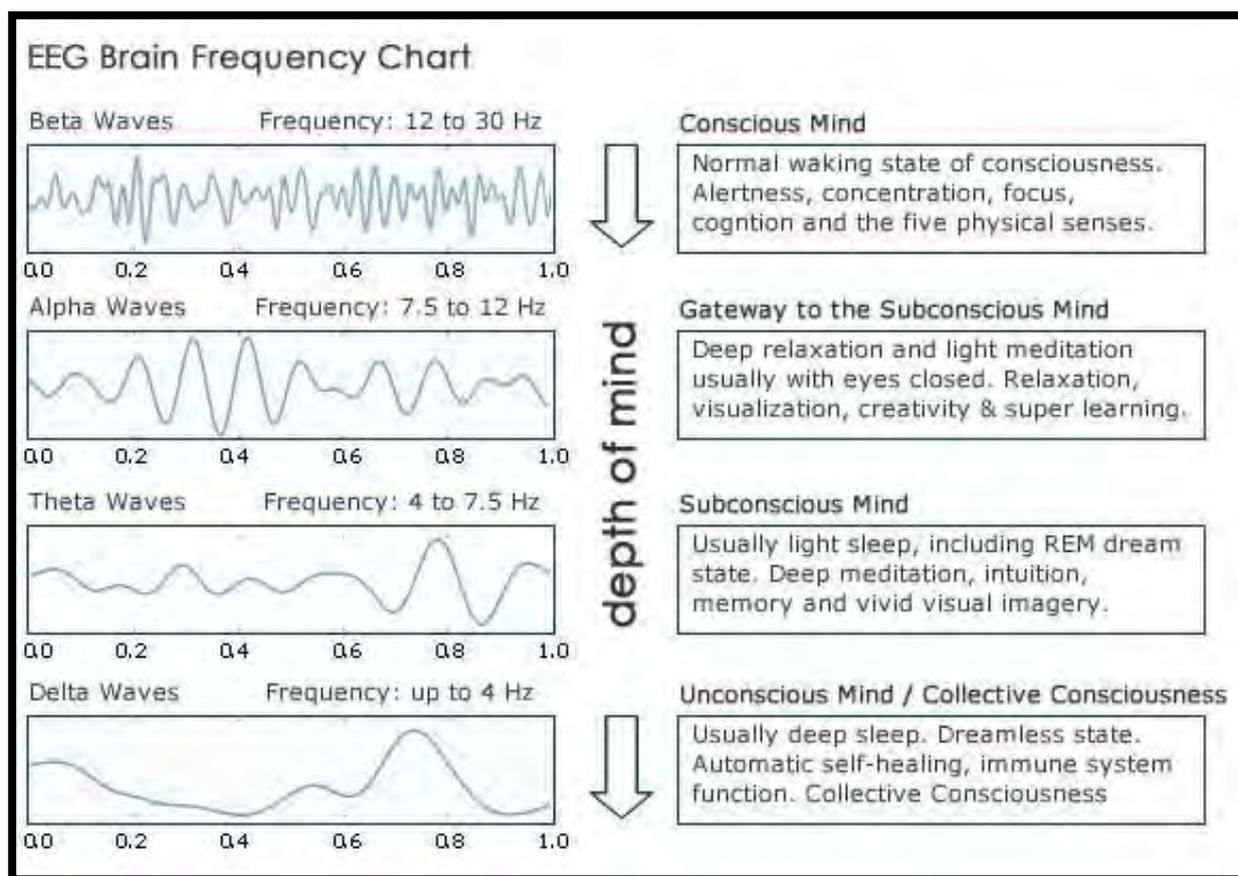


Figure 40 : Ondes EEG les plus fréquemment rencontrées, et leur signification clinique sur l'activité cérébrale.

Les ondes Thêta et Alpha ont été décrites dans les tâches cognitives et visuomotrices comme des indicateurs de la complexité des tâches, en conjonction avec la charge de la mémoire de travail (227,228). Ces résultats pourraient indiquer qu'il existe des différences d'activation après rupture ou reconstruction du LCA dans l'attention focalisée avec l'implication du cortex cingulaire antérieur (Thêta frontal) et le traitement sensoriel dans le cortex somatosensoriel pariétal (Alpha-2).

La fréquence thêta est un signal EEG dans la gamme d'environ 4-7 Hz décrit comme étant prédominant dans les régions frontales du cortex. L'activité thêta frontale humaine a été constamment décrite comme jouant un rôle majeur dans le développement de la mémoire de travail, y compris les processus de mémoire, de traitement de l'information, et de l'attention dans les tâches cognitives et sensorimotrices. Il existe des preuves électrophysiologiques que ce signal est généré dans le cortex cingulaire antérieur (CCA) (229). Le CCA fait partie du système d'attention humaine impliqué dans la sélection des cibles, la détection des erreurs et dans le biofeedback d'une action au cours d'une tâche (230).

Quatre ans plus tard, Baumeister et coll (10) ont étudié l'influence de la reconstruction du LCA sur la perception de la force produite, et sur l'activation corticale mesurée par l'EEG lors de la réalisation d'une tâche de reproduction de force. Neuf patients ayant bénéficié d'une reconstruction du LCA et neuf témoins sains ont été invités à reproduire 50 % de leur force par contraction isométrique volontaire maximale. Il a alors été observé une différence statistiquement significative entre les deux groupes, notamment une puissance thêta frontale significativement plus élevée lors de la reproduction de force avec le membre reconstruit du groupe « LCA » (F_3 et F_z : $p < 0,05$) par rapport aux témoins. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative en termes de perception de la force produite entre les deux groupes lors de la tâche de reproduction de la force. Une fois de plus, les résultats ont amené les auteurs à discuter de l'existence d'une différence dans le contrôle attentionnel, avec notamment l'implication du CCA. L'augmentation de la puissance thêta frontale associée à la reconstruction du LCA peut refléter une plus grande concentration de l'attention et, par conséquent, une plus grande implication neurocognitive pendant la tâche d'appariement des forces. En d'autres termes, bien que les patients ayant bénéficié d'une reconstruction du LCA aient pu obtenir les mêmes résultats en matière de reproduction de force que les patients sains, ils doivent utiliser davantage de ressources neurocognitives liées au contrôle de la mémoire de travail pour arriver à ces mêmes résultats.

Le travail le plus récent sur le sujet est celui de Miao et ses collaborateurs (15), en 2017. L'étude s'est intéressée aux modifications EEG survenant après la rupture du LCA dans différentes activités, afin d'identifier les zones cérébrales impliquées dans ce type de lésion. 16 patients atteints de rupture du LCA, appariés à 15 témoins, ont été observés en EEG lorsqu'ils marchaient, faisaient du jogging et atterrissaient. Il a été observé une augmentation significative de la puissance des bandes delta, thêta, alpha et bêta pendant la marche, le jogging et l'atterrissage chez les patients atteints de rupture du LCA. Il a également été constaté un phénomène d'asymétrie de l'EEG lors du jogging et de l'atterrissage - notamment sur la puissance des ondes bêta - uniquement chez les patients ayant un LCA rompu, principalement dans la région frontale et la région centro-pariétale.

Cette étude a aussi révélé que la puissance de la bande delta et de la bande thêta du groupe ayant un LCA rompu s'est considérablement accrue pendant les trois essais. L'augmentation de ces bandes delta et thêta pourraient montrer l'interférence cérébrale empêchant une exécution correcte d'un mouvement. Il pourrait également s'agir d'un bruit supplémentaire « parasite » dû aux modifications de la décharge afférente dans les propriocepteurs du LCA. Aussi, cette étude rejoint certaines des conclusions de Grooms et ses collaborateurs (11). Comparativement au groupe en bonne santé, il y a donc eu une certaine perte d'information dans le cortex central chez les patients atteints de rupture du LCA, de sorte qu'il leur fallait mobiliser davantage de ressources cérébrales pour maintenir la stabilité pendant l'atterrissage. En effet, en comparaison avec la marche, la course et la réception sont des mouvements requérant plus de stabilité. En marchant, le degré de flexion de l'articulation du genou est limité et ne pose pas beaucoup de problèmes de stabilité pour le LCA. Cependant, à l'atterrissage, la force de réaction au sol peut provoquer des mouvements relatifs entre le tibia et le fémur, amenant suffisamment de contraintes au LCA pour agir comme capteur mécanique, renvoyant alors les informations au cortex central. Le cortex peut alors traiter les informations, et agir pour maintenir la stabilité de l'atterrissage.

Habituellement, la puissance accrue de la bande alpha (8 ± 13 Hz) montre la suppression d'une activation corticale (231), et est le témoin d'un déclin de l'activation corticale dans la zone concernée (232). Dans leur étude, pendant la marche, le jogging et l'atterrissage, les patients ayant subi une rupture du LCA avaient besoin de plus d'attention ou de connaissances, faute d'information afférente. Ceci corrobore les conclusions d'autres études qui ont montré que dans les tâches cognitives ou d'attention, la puissance de la bande alpha augmente dans les domaines qui ne sont pas liés aux tâches, supprimant alors les informations inutiles à la réalisation de ces dernières (233–235). D'autres travaux ont suggéré que la bande alpha

reflèterait la synchronisation corticale liée à relation cognition-sport des athlètes de haut niveau, ce qui expliquerait les bonnes capacités de concentration des athlètes de haut niveau (170–172).

L'observation de cette activité accrue dans le lobe préfrontal chez les patients atteints de rupture du LCA nous amène à nous attarder sur les fonctions spécifiques de ce lobe, afin de mieux comprendre les raisons de cette hyperactivation. L'amélioration des connaissances sur leur rôle fonctionnel dans la rupture du LCA leur permettrait alors de devenir des cibles rééducatives de choix. Le lobe frontal est notamment impliqué :

- dans l'élaboration de processus cognitifs complexes tels la planification et le raisonnement (via le cortex préfrontal latéral) Les processus affectifs et motivationnels (contrôle du système limbique) : inhibition, prise de décisions (via sa partie orbitofrontale) ;
- dans l'autogénération de comportements, le traitement de l'erreur, l'inhibition, l'intention via le cortex cingulaire antérieur.

Les lobes pariétaux sont impliqués dans plusieurs fonctions essentielles à la bonne récupération après une blessure de type « rupture du LCA » :

- la motricité fine des membres ;
- l'analyse et l'intégration des stimuli de la peau, des articulations et des tendons [26], donc la proprioception ;
- l'interprétation des stimuli visuels, auditifs, moteurs, mnésiques ;
- la perception visuo-spatiale.

I.4.3. IRM fonctionnelle cérébrale, rupture et reconstruction du LCA

Plusieurs travaux, parmi lesquels ceux de Nudo, Classen et coll (239,240), ont montré que la plasticité cérébrale intervient dès les premières minutes après un événement devant entraîner une adaptation. Ce phénomène de plasticité s'applique aussi bien dans le cas d'une lésion cérébrale, d'une modification de comportement induite par la contrainte - comme l'immobilisation orthopédique d'un membre - que dans les différents processus d'apprentissage. Notons toutefois que les mécanismes régis par la plasticité cérébrale diffèrent et s'adaptent en fonction de l'une ou l'autre des situations.

Des années plus tard, en 2006, Kapreli (241) évoquait l'hypothèse selon laquelle la lésion du LCA entraînerait une réorganisation du cortex cérébral selon le modèle de la plasticité cérébrale, et suggérait l'intérêt d'étudier :

- le délai de mise en place de la plasticité cérébrale, afin d'établir de nouvelles lignes directrices pour la reconstruction chirurgicale ou le début d'un programme de réadaptation (ce qui était déjà connu grâce à Classen et coll en 1998),

- l'existence d'éventuelles différences dans l'activation cérébrale entre les patients reprenant le sport (« copers ») et ceux ne reprenant pas le sport (« non-copers ») (242,243), afin de mettre en place des approches de réadaptation spécifiques,

C'est dans cette dynamique que cette équipe a réalisé trois ans plus tard (14), en 2009, la première étude utilisant l'IRMf cérébrale pour observer la plasticité cérébrale induite par une lésion chronique du LCA.

Dix-sept patients ayant subi une rupture du LCA droit plus de 6 mois auparavant, étiquetés « non copers » selon la grille proposée par Fitzgerald (243) ont été appairés à 18 participants masculins en bonne santé ne pratiquant pas d'activité physique spécifique. Tous les participants ont alors réalisé une tâche de flexion/extension dans une IRM enregistrant des séquences d'IRM fonctionnelle.

Les comparaisons entre les groupes ont révélé que le groupe témoin présentait une modification de signal plus élevée que les patients atteints de rupture du LCA dans :

- le thalamus controlatéral ;
- le cortex post-pariétal controlatéral ;
- les régions sensorimotrices primaire et secondaire controlatérales ;
- le globus pallidus (partie externe) controlatéral ;

- le cortex cingulaire antérieur controlatéral ;
- le cortex prémoteur controlatéral ;
- le cervelet ipsilatéral (vermis et lobe antérieur) ;
- et dans S1M1 ipsilatérale.

En revanche, les patients atteints de rupture du LCA montraient un changement de signal IRM plus élevé que les témoins dans :

- l'Aire Motrice Supplémentaire controlatérale ;
- la partie postérieure du cortex somatosensoriel secondaire controlatéral ;
- et la partie postérieure du gyrus temporal inférieur ipsilatéral.

Ce travail rend compte de la complexité des circuits neuronaux mis en jeu dans le phénomène de plasticité cérébrale intervenant après une rupture du LCA.

Area	MNI Coordinates			t Value	P (Corrected)	P (Uncorrected)	MRI Signal Change %	
	x	y	z				Control Group	ACL Patient Group
Thalamus	-20	-18	6	2.69	.033 ^b	< .0001	0.39	0.14
PP	-24	-50	66	3.56	.001 ^b	< .0001	0.97	0.30
cSM1	-14	-32	66	2.64	.039 ^b	< .0001	1.78	0.84
iSM1	12	-40	58	3.59	.046	< .0001	0.88	0.08
Cerebellum	14	-46	-12	3.72	.023	< .0001	0.69	0.10
BG GPe	-28	-12	8	2.7	.031 ^b	< .0001	0.39	0.14
Cerebellum (vermis)	4	-64	-16	3.43	.001 ^b	< .0001	0.52	0.05
SII	-48	-28	16	3.26	.003 ^b	< .0001	1.55	0.84
CMA	-12	-8	44	2.7	.031 ^b	< .0001	0.92	0.40
PM	-26	-24	64	2.9	.014 ^b	< .0001	0.51	0.00

^aACL, anterior cruciate ligament; MNI, Montreal Neurological Institute; PP, postparietal cortex; cSM1, contralateral primary sensorimotor area; iSM1, ipsilateral primary sensorimotor area; BG GPe, basal ganglia-external globus pallidus; SII, secondary somatosensory area; CMA, cingulate motor area; PM, premotor cortex.
^bRegions with statistically significant higher activation even without small volume correction (search volume was a sphere of 30-mm diameter around voxels found to be active in control group statistical parametric mapping).

Area	MNI Coordinates			t Value	P (Corrected)	P (Uncorrected)	MRI Signal Change %	
	x	y	z				Control Group	ACL Patient Group
pre-SMA	0	-2	58	3.28	.003 ^b	< .0001	0.09	1.36
SIIp	-50	-34	24	2.81	.02 ^b	< .0001	0.79	1.45
pITG	46	-60	-14	3.63	.037	< .0001	0.08	0.69

^aACL, anterior cruciate ligament; MNI, Montreal Neurological Institute; pre-SMA, presupplementary motor area; SIIp, posterior secondary somatosensory area; pITG, posterior inferior temporal gyrus.
^bRegions with statistical significant higher activation even without small volume correction (search volume was a sphere of 30-mm diameter around voxels found to be active in control group statistical parametric mapping).

Figure 41 : Régions dont les activations diffèrent entre le groupe contrôle et le groupe atteint de rupture du LCA selon Kapreli et coll (14).

La deuxième étude observant en IRMfc les modifications d'activation cérébrale à la suite d'une reconstruction de LCA a été menée par Grooms et coll en 2015 (11), et a fait l'objet d'un case-report original. Les auteurs y ont émis les hypothèses selon lesquelles la neuroplasticité après une lésion du LCA pourrait contribuer au risque d'une deuxième lésion, ou que certains mécanismes neurophysiologiques pouvaient être des facteurs prédisposants à une lésion primaire.

Les auteurs ont initialement récolté les données d'imagerie par IRMfc d'un participant ayant bénéficié d'une reconstruction du LCA et les ont comparées à un participant témoin apparié lors d'une activité de flexion/extension du genou. L'originalité de cette étude est que le patient atteint de la rupture du LCA a présenté une rupture du LCA controlatéral 26 jours plus tard ; les auteurs disposaient alors d'informations sur l'activation cérébrale susceptibles de prédire la récurrence controlatérale de rupture du LCA.

Le genou ayant bénéficié d'une reconstruction était lié statistiquement à une activation corticale plus importante du gyrus lingual, du cervelet et de la région prémotrice controlatérale et du cortex somatosensoriel secondaire ipsilatéral ; en revanche, il était observé une moindre activation du cervelet ipsilatéral que le témoin apparié. Le genou initialement sain mais ayant subi une rupture du LCA 26 jours après l'IRMf était lié à une plus grande activation du cervelet ipsilatéral, du gyrus lingual ipsilatéral et du cortex sensoriel primaire controlatéral, et une activation moindre de l'aire motrice supplémentaire controlatérale et des aires motrices primaires comparativement au témoin sain. En résumé, par rapport au témoin apparié, le participant blessé au ligament croisé antérieur présentait une activation accrue des zones de contrôle moteur, de traitement sensoriel et de contrôle visuo-moteur. Un schéma d'activation similaire a été observé pour le genou controlatéral ayant subi la rupture du LCA quelques jours plus tard. Les auteurs ont alors émis l'hypothèse que ces zones d'activation cérébrales pourraient être des pistes de traitement potentielles, sans toutefois détailler ces dernières.

Un an après ce premier travail, Grooms et coll ont réalisé un travail complémentaire (12) à celui de Kapreli (14), en étudiant également les différences d'activation cérébrale pendant la flexion/extension du genou en IRMf après une ligamentoplastie du LCA. Quinze sujets qui avaient bénéficié d'une ligamentoplastie du LCA ($38,13 \pm 27,16$ mois après l'intervention chirurgicale) et quinze témoins en appariés sur l'âge, la taille, le poids, la latéralité, le niveau d'éducation, la participation sportive et l'activité physique ont participé. Les données en IRMf ont été obtenues pendant une tâche motrice unilatérale du genou consistant en plusieurs cycles répétés de flexion et d'extension. Les principaux résultats montrent que comparativement aux témoins sains appariés, les participants opérés présentaient :

- une activation accrue dans le cortex moteur controlatéral à la lésion, au niveau du gyrus lingual ipsilatéral et du cortex somatosensoriel secondaire ipsilatéral ;

- une activation diminuée dans le cortex moteur ipsilatéral et le vermis.

A partir du profil d'activation cérébrale observé, les auteurs ont alors évoqué l'hypothèse selon laquelle un patient opéré d'une ligamentoplastie du LCA tendait à utiliser une nouvelle stratégie visuomotrice plutôt qu'une stratégie sensori-motrice pour contrôler son genou.

L'étude de Diekfuss et ses collaborateurs de 2018 est une des rares études situées dans le domaine de l'évaluation de la connectivité cérébrale dans la rupture du LCA, qui permet d'explorer les pistes rééducatives potentielles au niveau cérébral dans ce type d'atteinte. Les auteurs parlent même d'un potentiel « biomarqueur » dans la prédiction de la rupture du LCA. Plusieurs lycéennes joueuses de football (soccer) ont été évaluées en IRMf avant leur saison de compétition afin d'établir la connectivité cérébrale à l'état de repos. Deux de ces athlètes ont subi une rupture du LCA au cours de la saison. La connectivité fonctionnelle cérébrale spécifique à la région motrice du genou de ces deux joueuses a été comparée à celles de huit coéquipières indemnes, appariées selon l'âge, la classe, la taille et le poids pour examiner les différences de connectivité d'avant-saison. Les résultats indiquent qu'il existe, de façon significative ($p=0,03$), une plus forte connectivité entre le cortex sensoriel primaire gauche (région impliquée dans la proprioception) et le lobe postérieur droit du cervelet (responsable de l'équilibre et de la coordination) dans le groupe contrôle par rapport aux deux joueuses blessées ($p = 0,03$). Or, il est évident que le cortex somatosensoriel primaire (S1) joue un rôle critique dans le traitement des signaux sensoriels pour guider les actions sous-corticales, et que le cervelet est fortement impliqué dans la stabilité posturale (244). Considérant qu'une mauvaise coordination biomécanique expose aux lésions du LCA, la constatation d'une connectivité réduite entre S1 et le cervelet pour ceux qui ont connu une rupture du LCA indique, selon les auteurs, une possible dysfonction d'origine neuro-musculaire à l'origine des lésions.

Cependant, il faut tenir compte de plusieurs limites associées aux résultats. Premièrement, la taille de l'échantillon est petite. Deuxièmement, ces données ne suggèrent pas nécessairement une relation de cause à effet directe entre la connectivité de S1 et la connectivité du Lobule XIIB cérébelleux avec l'incidence des lésions du LCA. Troisièmement, la latéralité des joueuses blessées n'est pas connue. Enfin, le délai entre la lésion et l'IRM est très variable (deux semaines et 3,5 mois). Selon les auteurs, ces données ont pour seul but de documenter les différences de connectivité de manière prospective et de permettre des recherches futures afin

d'isoler ces régions dans le cadre d'analyses plus approfondies.

Cette année, Diekfuss et coll ont réalisé une étude similaire chez des hommes (245). Comme dans l'étude précédente chez les joueuses de football, l'objectif était de voir s'il pouvait des profils de sportifs « à risque » de rupture du LCA, possédant une connectivité cérébrale fonctionnelle moins performante que leurs pairs. Soixante-deux joueurs de football ont reçu une évaluation de la connectivité fonctionnelle cérébrale au repos avant leur saison de compétition. Trois athlètes ont par la suite subi une rupture du LCA gauche, ont été appariés à 12 coéquipiers qui n'ont pas subi de blessure. Après analyse, il a été observé un déficit significatif de connectivité fonctionnelle entre le cortex somatosensoriel secondaire gauche et l'aire motrice supplémentaire gauche ($p = 0,025$), le cortex prémoteur droit ($p = 0,026$), l'aire motrice supplémentaire droite ($p = 0,026$), le cortex somatosensoriel primaire gauche ($p = 0,026$), le cortex somatosensoriel primaire gauche (division inférieure ; $p = 0,026$) et le cortex moteur primaire gauche ($p = 0,048$) chez les trois blessés comparativement aux sujets témoins. Ces résultats corroborent ceux de l'étude précédente même si, une fois de plus, ils sont extraits d'analyses sur de petits échantillons. Ils doivent être interprétés avec réserve.

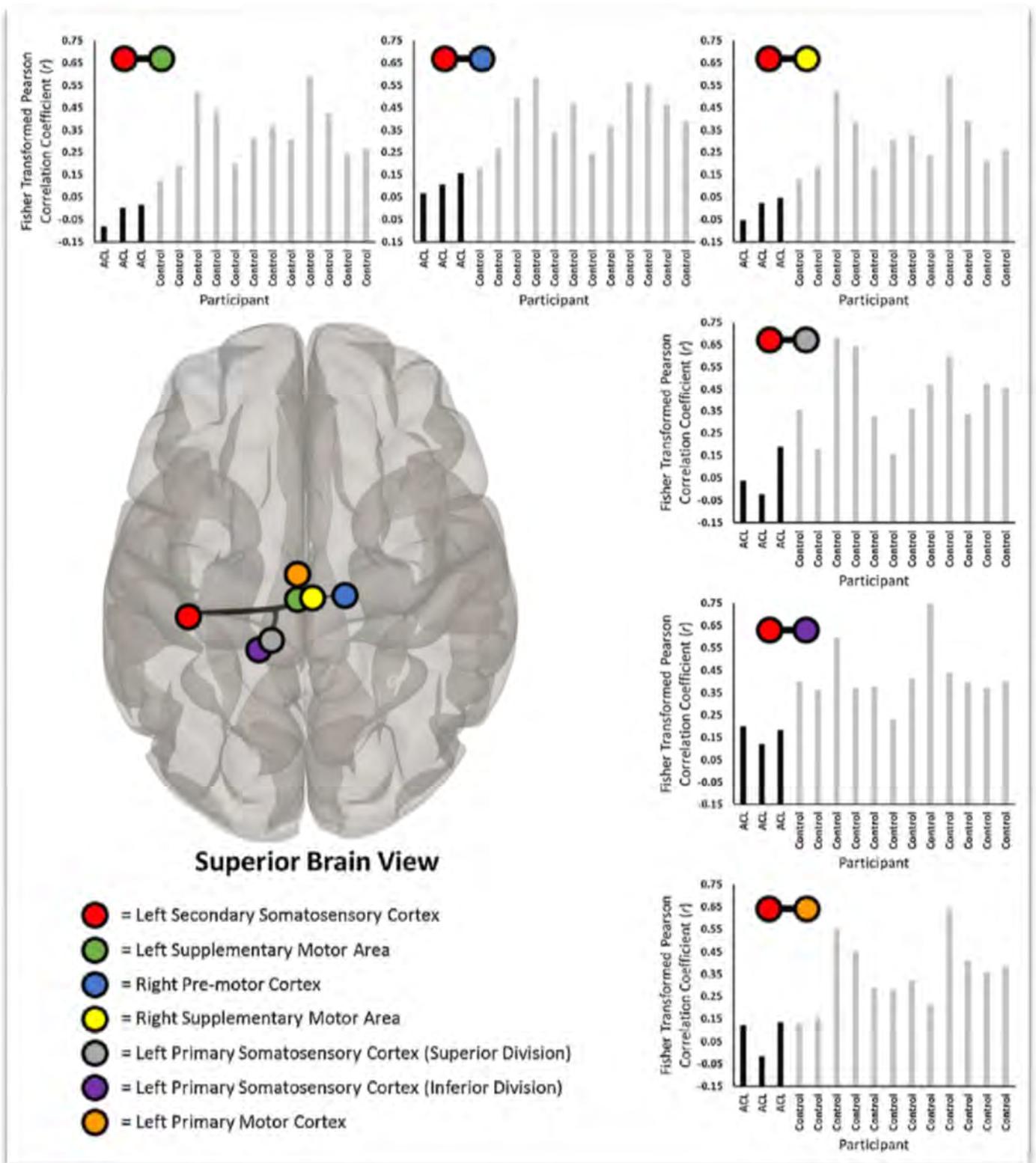


Figure 42 : Connectivité fonctionnelle significativement moindre entre le cortex somatosensoriel secondaire gauche (cercle rouge) et six régions d'intérêt chez les participants atteints de lésions du LCA par rapport aux témoins dans l'étude de Diekfuss et coll (245). Chaque diagramme à barres représente les coefficients de corrélation d'activation du signal BOLD entre les différentes régions d'intérêt.

II. MATÉRIELS ET MÉTHODES

II.1. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude est d'identifier les modifications de la connectivité du réseau sensori-moteur chez des patients atteints d'une entorse du genou récente avec rupture du LCA et présentant une AMI par rapport à des patients atteints d'une entorse du genou récente avec rupture du LCA, mais ne présentant pas d'AMI.

Les objectifs secondaires sont :

- d'identifier des modifications de l'activation cérébrale entre ces deux populations au cours d'une tâche d'imagination motrice,
- d'analyser l'impact de l'AMI sur la fonction du genou et le quotidien des patients par rapport aux patients ne présentant pas d'AMI.

II.2. Critères de jugement

II.2.1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est constitué d'une carte de coefficients de corrélation représentant la force de la connectivité du réseau sensori-moteur au repos pour chaque groupe, obtenue à partir des séquences d'IRM fonctionnelle au repos.

Pour cela, les principales séquences d'IRM réalisées consistent en :

- une imagerie anatomique (imagerie T1),
- une imagerie fonctionnelle au repos, dite « resting-state fMRI »

Les images sont traitées selon des modalités spécifiques à chaque séquence en utilisant des logiciels de neuroimagerie reconnus internationalement (e.g. FMRIB Software Library v5.0, Freesurfer, Statistical parametric mapping). Pour chacune des séquences, différentes étapes sont nécessaires afin d'extraire les marqueurs d'intérêt (débruitage, coregistration, lissage, etc...) Ainsi, il est possible d'obtenir différents index fonctionnels dans différentes régions cérébrales pour chaque patient. Ce travail est supervisé par Patrice Péran, expert en neuroimagerie (Toulouse Neuroimaging Centre – ToNIC – UMR1214 Inserm/UPS).

II.2.2. Critères de jugement secondaires

Le premier critère de jugement secondaire est constitué d'une carte d'activation cérébrale d'imagination du mouvement du genou, obtenue à partir des séquences d'IRM fonctionnelle pendant une tâche d'imagination d'action pour chaque groupe de patients. Pour réaliser cette tâche, il sera demandé au patient :

- d'imaginer de plier le genou lésé puis de le rallonger,
- puis d'imaginer de plier le genou non lésé, puis de le rallonger.

Cette carte d'activation partage les mêmes caractéristiques techniques de recueil et d'analyse que celles de notre critère de jugement principal, à la seule différence qu'elle nous permettra d'observer d'éventuelles modifications d'activation du cortex sensori-moteur dans le groupe atteint d'AMI comparativement au groupe contrôle lors d'une tâche d'imagination de mouvement.

Les autres critères de jugement secondaires ont pour objectif d'évaluer l'impact de la rupture du LCA et de l'AMI sur le quotidien des patients au moyen des scores obtenus aux questionnaires :

- Score International Knee Documentation Committee (IKDC) subjectif (voir en annexe), formulaire d'évaluation fonctionnelle du genou ;

- Scores fonctionnels de Lysholm et Tegner (voir en annexe), conçus pour donner les informations au médecin de la façon dont les symptômes du genou affectent la vie quotidienne des patients.

Ces questionnaires sont évalués lors de la visite d'inclusion (cf. partie II.4.2 « Visite d'inclusion »). Ils ont été sélectionnés par nos soins compte-tenu de leur validation dans la communauté scientifique, et par leur applicabilité précoce vis-à-vis de la date du traumatisme. A l'inverse, d'autres questionnaires fonctionnels utilisés couramment lors de ce type d'étude comme l'auto-questionnaire KOOS (246), nécessitent un recul suffisant par rapport à la lésion pour permettre une bonne évaluation fonctionnelle quotidienne du genou. Compte-tenu d'un délai trop court – 4 semaines maximum – entre le traumatisme initial et l'inclusion dans l'étude, ils n'ont donc pas de pertinence ici.

II.3. Recrutement des patients

Cette étude compare 2 groupes de participants :

- 20 patients présentant une AMI.
- 20 patients sans AMI.

A notre connaissance, il n'existe aucune étude d'imagerie cérébrale portant sur cette population d'étude. La nature exploratoire de cette étude rend donc impossible un calcul d'échantillon. En l'absence de données de la littérature suffisantes pour faire des hypothèses fiables pour un calcul d'effectif, un effectif de 20 patients par groupe a été défini comme étant la taille minimum requise. Il s'agit de la taille utilisée le plus couramment dans la littérature en neuroimagerie (247,248)

II.3.1. Critères d'inclusion

Dans cette étude, nous avons choisi d'inclure les patients répondant aux critères suivants :

- Patient de sexe masculin,
- Patient âgé de 20 à 30 ans,
- Patient droitier, attesté par un score $\geq 8/10$ au Questionnaire de latéralité manuelle Edinburgh (présenté en annexe),
- Patient présentant une rupture du LCA droit,
- Délai maximum de 4 semaines par rapport au traumatisme,
- Patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale,
- Consentement libre, éclairé et écrit signé par le participant et l'investigateur (au plus tard le jour de l'inclusion et avant tout examen nécessité par la recherche).

Nous avons choisi d'utiliser les critères d'inclusion sus-cités pour plusieurs raisons :

- Population d'étude : les critères d'inclusion ci-dessous ont été choisis afin d'obtenir une analyse en IRM fonctionnelle de cerveaux les plus homogènes possibles. En effet, la structure et la connectivité fonctionnelle cérébrales diffèrent selon le genre, l'âge, et la latéralité. L'analyse des images en IRM fonctionnelle implique d'étudier des modifications de connectivité si fines qu'il nous est nécessaire d'avoir une population

bien homogène ;

- Côté lésé : nous n'avons sélectionné que des patients présentant une rupture de LCA du côté droit afin de minimiser d'éventuels effets parasites liés au côté de la lésion sur l'interprétation de la connectivité fonctionnelle cérébrale ;
- Le Questionnaire de latéralité manuelle Edinburgh (cf. annexe) a pour but de repérer les vrais patients droitiers, et d'assurer ainsi une population homogène de cerveaux en termes de connectivité fonctionnelle cérébrale. Bien qu'il ne s'adresse qu'à la latéralité du membre supérieur, c'est un test validé, faisant consensus dans la littérature en neuroimagerie. De plus, à ce jour, aucun test permettant d'évaluer la latéralité pédestre ne fait consensus dans la littérature (cf. partie « Discussion »).

Le délai maximal de 4 semaines se justifie par :

- la corrélation entre la sévérité de l'AMI et celle du traumatisme initial, et le fait que l'AMI s'estompe au cours du temps (durée précise non connue à l'heure actuelle). Un délai court entre le traumatisme initial et l'IRM augmente alors nos chances d'observer une différence sur notre critère de jugement principal ;
- la nécessité de ne pas retarder la prise en charge thérapeutique de l'AMI par des délais trop longs, même si les moyens thérapeutiques actuels ont une efficacité limitée (7).

II.3.2. Critères de non-inclusion

Nous avons choisi de ne pas inclure les patients présentant au moins une des caractéristiques suivantes :

- Patient sportif professionnel,
- Contre-indication à la réalisation de l'examen en IRM (patient claustrophobe, patient porteur d'un élément métallique),
- Patient présentant une rupture itérative du LCA,
- Patient déjà opéré d'une atteinte ligamentaire du genou,
- Patient ayant subi une reconstruction ligamentaire controlatérale,
- Patient présentant une atteinte multi-ligamentaire du genou,
- Patient refusant d'être informé de toute anomalie détectée à l'IRM cérébrale,

- Patient protégé : majeurs sous tutelle, curatelle ou autre protection légale, privé de liberté par décision judiciaire ou administrative.

Outre les contre-indications de l'IRM, ces critères se justifient par plusieurs éléments :

- un antécédent médico-chirurgical au niveau d'un LCA pourrait interférer dans l'observation en IRMf cérébrale, représentant un facteur de confusion potentiel ;
- un sportif professionnel présente des activations motrices cérébrales différentes de la population générale en raison de son activité ;
- la nécessité médico-légale d'informer tout patient de la présence d'anomalie détectée à l'IRM cérébrale ;
- la non-inclusion de patient protégés est la seule justification d'ordre pratique pour la réalisation de cette étude, étant données les particularités médico-légales d'inclusion de ces patients derniers.

II.4. Evaluation réalisée

II.4.1. Schéma de la recherche

Le schéma proposé pour valider l'hypothèse est une étude monocentrique, interventionnelle, comparative, contrôlée, non randomisée, évaluant les aires cérébrales à l'IRM fonctionnelle réalisée chez des individus ayant une rupture récente du LCA avec ou sans AMI. Le but est d'évaluer les différences de variation de signal IRMf dans les zones cérébrales motrices de contraction volontaire du quadriceps dans le groupe « lésion du LCA avec AMI » et dans le groupe « lésion du LCA sans AMI ».

Le centre d'investigation clinique plurithématique (CIC 1436 – Dr Claire Thalamas) coordonne la réalisation de l'étude.

La durée de participation de chaque sujet est évaluée à une demi-journée, et est récapitulée dans le tableau suivant.

	Inclusion	Visite 1
Recueil du consentement éclairé	✓	
Recueil des données démographiques	✓	
Recueil des antécédents médicaux	✓	
Recueil des traitements concomitants	✓	
Validation des critères d'inclusion/non inclusion	✓	
Examen clinique, en particulier du genou	✓	
Recueil des scores obtenus aux questionnaires IKDC, Lysholm et Tegner	✓	
Questionnaire de latéralité d'Edinburgh	✓	
IRM cérébrale		✓
Recueil des EI		✓

Tableau 4 : Récapitulatif de suivi de chaque participant.

II.4.2. Visite d'inclusion - screening

Les patients sont recrutés parmi les traumatisés du genou reçus au CHU de Toulouse en consultation "SOS Genou" par le Dr Étienne Cavaignac. Cette consultation du département de chirurgie orthopédique, traumatologique et reconstructrice (Pr Mansat, Pr Chiron) accueille chaque semaine environ 20 patients ayant subi un traumatisme du genou et correspondant potentiellement aux critères d'éligibilité de l'étude. Les patients présentant une suspicion de lésion du LCA lors de la consultation "SOS Genou" sont présélectionnés par le médecin investigateur.

Le diagnostic de rupture du LCA est d'abord évoqué selon un faisceau d'arguments cliniques validés en pratique courante, puis confirmé par une IRM de genou (examen de référence pour le diagnostic positif). Le diagnostic d'AMI est porté cliniquement devant la présence du trépied clinique « flessum du genou », « inactivation du muscle *vastus medialis* », et « hypertonie des muscles ischio-jambiers ». Le médecin investigateur recueille à cette occasion les éléments cliniques suivants : port d'une attelle et durée du port, présence d'épanchement et appréciation clinique de son volume le cas échéant, mobilité rotulienne, douleur et cotation selon une échelle visuelle numérique, amplitudes articulaires, échelles de Lysholm et Tegner, score IKDC fonctionnel. D'autres données « classiques » sont aussi

recueillies : âge, antécédents médico-chirurgicaux, profession, sport pratiqué, date du traumatisme, niveau scolaire.

Comme il est nécessaire d'avoir la confirmation IRM que le patient à inclure n'ait qu'une rupture isolée du LCA, cette visite a lieu en deux temps. Le premier temps consiste alors à l'examen clinique et à la vérification des autres critères d'inclusion et à l'absence des autres critères de non-inclusion. Cette confirmation IRM a lieu dans un délai s'étendant du jour-même de la visite à trois jours après cette visite, et donne lieu, dans le cas où l'IRM n'est pas disponible le jour-même pour la confirmation d'une rupture isolée du LCA, à une visite de confirmation du diagnostic.

Avant toute procédure liée à l'étude, le médecin investigateur informe le participant et répond à toutes ses questions concernant l'objectif, la nature des contraintes, les risques prévisibles et les bénéfices attendus de la recherche. Il précise également les droits du participant dans le cadre d'une recherche impliquant la personne humaine. Il s'assure ensuite que le patient présente tous les critères d'inclusion, et qu'il ne présente aucun critère de non-inclusion.

Un exemplaire de la lettre d'information et du formulaire de consentement est alors remis au participant par le médecin investigateur. Un délai de réflexion est alors laissé au patient. Ce n'est qu'après l'obtention de son consentement éclairé et signé que le patient est inclus.

II.4.3. Visite d'évaluation

Les examens en IRM cérébrale sont réalisés dans la mesure du possible, le même jour que la visite d'inclusion ; dans le cas contraire, elle est réalisée dans les délais les plus brefs, au plus tard une semaine suivant cette dernière. La réservation du créneau d'IRM a lieu sur la plate-forme en ligne de gestion et réservation des ressources de l'Institut des Sciences du Cerveau, de la Cognition et du Comportement de Toulouse.

Les patients sont accueillis au plateau technique d'imagerie cérébrale du NeuroImaging Center (ToNIC – UMR1214 Inserm/UPS) au pavillon Baudot, sur le site du CHU de Toulouse Purpan, à proximité immédiate du lieu de consultation SOS Genou. L'examen en IRMf dure 40 minutes environ. Par mesure de sécurité et comme pour tout examen IRM de routine, le manipulateur en radiologie de l'IRM vérifie les conditions de sécurité afin de réaliser ce type d'examen.

Cet examen a un double but :

- déterminer les marqueurs de connectivité fonctionnelle cérébrale du réseau sensori-moteur,
- déterminer les marqueurs d'activation cérébrale lors d'une épreuve d'imagination du mouvement.

Une fois les cartes des marqueurs cérébraux calculés, une comparaison statistique des deux groupes de patients est effectuée.

A l'issue de cet examen, la participation des patients à l'étude est terminée.

II.5. Méthodes statistiques employées

II.5.1. Population

Une description des caractéristiques de la population à l'inclusion sera effectuée à partir des données recueillies dans le Cahier d'Observation du Patient. Les variables quantitatives seront décrites avec les indicateurs suivants : effectif, moyenne et écart-type ou médiane, et intervalle interquartile en fonction de la distribution de la variable, minimum et maximum. Les variables qualitatives sont présentées pour chacune des modalités avec l'effectif et le pourcentage correspondant.

II.5.2. Connectivité fonctionnelle

L'ensemble des analyses sera réalisé sous la direction de Patrice Péran, responsable de l'équipe DEVIN de TONIC (UMR1214 Inserm/UPS).

L'analyse des données d'IRMf consiste en général en deux étapes principales : l'analyse des données au niveau du sujet « analyses de premier niveau », suivie d'une analyse dite « de second niveau », combinant les résultats d'analyse d'un groupe de sujets. Concernant l'analyse de ces données de neuroimagerie :

- Les images d'IRMf en période de repos - « resting state fMRI » - sont analysées selon une méthode modèle-dépendante dite « seed-to-voxels » à l'aide du logiciel Conn version 17 (<https://www.nitrc.org/projects/conn>). Les *seeds* sont déterminées selon des atlas anatomiques permettant d'identifier les zones cérébrales sensori-motrices du genou. La connectivité entre ces seeds et le reste des voxels du cerveau est explorée par des coefficients r de Pearson, z-normalisés par un test de Fisher.

- Les images d'activation obtenues en IRM pour chaque sujet sont normalisées et lissées grâce au logiciel Statistical Parametric Mapping ((SPM) Wellcome Department of Cognitive Neurology, university College, London, UK).

Ces images sont ensuite utilisées afin de réaliser un test de t corrigé pour comparaisons multiples permettant de comparer les cartes d'activation cérébrale entre les deux groupes. Ainsi, l'intensité et la taille de l'activité synchrone d'aires cérébrales fonctionnellement connectées à l'aire sensori-motrice du genou pourront être déterminées dans chacun des groupes. Les zones d'intérêt sont des zones anatomiques définies dans des espaces stéréotaxiques connus et classiques dans la neuroimagerie.

II.5.3. Données cliniques

Concernant l'analyse des données cliniques - outre la description de la population et la comparaison des sujets entre eux - ces dernières peuvent également nous être utiles pour tenter d'établir des corrélations entre l'état clinique du patient et les cartes en IRM fonctionnelle. L'utilisation de ces corrélations, sous-tendues par nos critères de jugement secondaires, pourrait alors permettre de repérer cliniquement les patients dont la cartographie d'activation cérébrale serait modifiée par l'AMI, et ainsi permettre d'émettre des prises en charge spécifiques médicales ou chirurgicales.

II.6. Aspects réglementaires

II.6.1. Calendrier

L'étude a débuté le 11 Juillet 2019. La durée théorique de la période d'inclusion est de 2 ans. La durée totale de l'étude est de 2 ans.

II.6.2. Indemnisation des patients

Chaque volontaire reçoit une indemnisation d'un montant de 50 euros.

II.6.3. Autorisations réglementaires

L'accord de promotion par le CHU de Toulouse a eu lieu le 4 février 2019.

L'avis favorable du Comité de Protection des Personnes a été obtenu le 24 mai 2019.

La déclaration de l'étude à l'ANSM a été notifiée le 27 mai 2019.

La réunion de Mise En Place de l'étude a eu lieu le 25 juin 2019.

II.6.4. Budget

Le financement de cette étude est apporté par le comité d'orientation scientifique du Groupement de Coopération Sanitaire RAMSAY Générale de Santé, avec un budget accordé de 96 306€.

III. RÉSULTATS ATTENDUS

L'originalité de notre étude fait qu'elle est la première à rechercher des différences de connectivité cérébrale entre nos deux populations. La littérature actuelle ne se basant que sur la comparaison avec des témoins sains, nous ne pouvons prédire les résultats en termes de différence d'activation cérébrale entre nos deux populations. La seule hypothèse que nous pouvons émettre de façon acceptable est la suivante : l'AMI pourrait être l'amplification d'un phénomène similaire dans nos deux populations, mais dont l'expression clinique ne serait déclenchée qu'à partir d'un certain seuil.

Nous avons précédemment vu qu'il semble exister des modifications d'activation cérébrale entre des patients présentant une rupture du LCA et des témoins sains. Nous pouvons donc supposer que nos patients présenteraient des caractéristiques similaires à ceux déjà étudiés dans d'autres travaux, à la différence près que ceux présentant également une AMI soient les patients ayant une plus forte altération de connectivité cérébrale.

III.1. Sur le critère de jugement principal

Concernant le critère de jugement principal - la création d'une carte de coefficients de corrélation représentant la force de la connectivité du réseau sensori-moteur au repos pour chaque groupe - nous ne pouvons nous baser que sur les travaux de Diekfuss de 2018 et 2019 (13,245). En émettant l'hypothèse que l'AMI soit une amplification des phénomènes précédemment découverts dans cette étude, nous pourrions mesurer une altération significative de la connectivité dans S1M1 contrôlant la jambe droite.

D'autre part, le caractère bilatéral de l'AMI, fréquemment rencontré en clinique (89), nous pourrions constater également une altération de la connectivité dans S1M1 contrôlant la jambe gauche.

Il est enfin possible que nos résultats retrouvent des différences de connectivité au repos dans des zones similaires à celles retrouvées par Diekfuss et coll (cf. partie I.4.3), notamment dans la partie postérieure du cervelet.

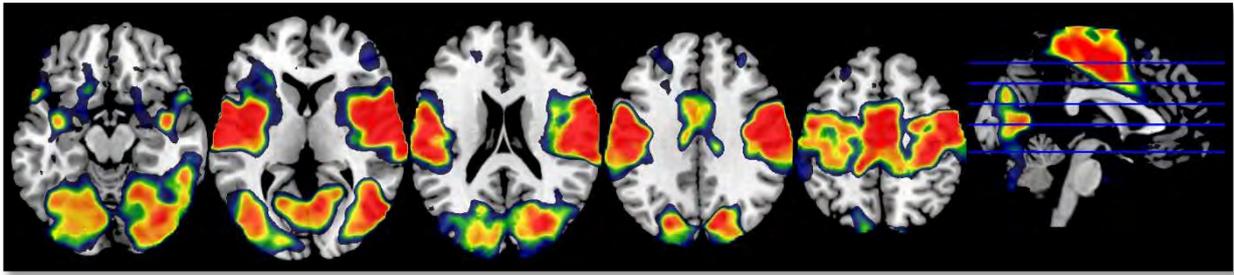


Figure 43 : Carte représentant les données de connectivité fonctionnelle correspondant au réseau sensori-moteur au repos. Il existe une carte pour chaque hémisphère ; les données étant similaires, le choix a été fait de ne mettre qu'une seule image.

III.2. Sur les critères de jugement secondaires

Les deux cartes représentées dans les pages suivantes (Figure 44, Figure 45) correspondent à l'activation des aires cérébrales lors de la tâche d'imagination du mouvement de l'étude CAMIK, à savoir une flexion puis extension de genou. Les zones en rouge représentent les zones du cerveau activées sous différents angles de vue. Ces images ont été réalisées sur un volontaire indemne de lésion du LCA.

Concernant le critère de jugement secondaire « création d'une carte d'activation cérébrale d'imagination du mouvement du genou », nous pouvons utiliser l'étude de Kapreli (14). Notons que notre étude s'intéresse à l'imagerie motrice, là où Kapreli et ses collaborateurs faisaient réaliser une tâche de flexion-extension (cf. ci-après, partie « Limites »). En émettant toujours l'hypothèse que l'AMI soit une amplification du même phénomène survenant chez les patients « LCA non-AMI », le groupe « LCA avec AMI » pourrait présenter une activation IRM plus importante des régions sensorimotrices du côté gauche.

Dans le groupe « LCA sans AMI » il serait possible de mesurer une activation cérébrale plus élevée comparativement au groupe « LCA avec AMI » dans les régions sensorimotrices primaires et secondaires gauches et droites.

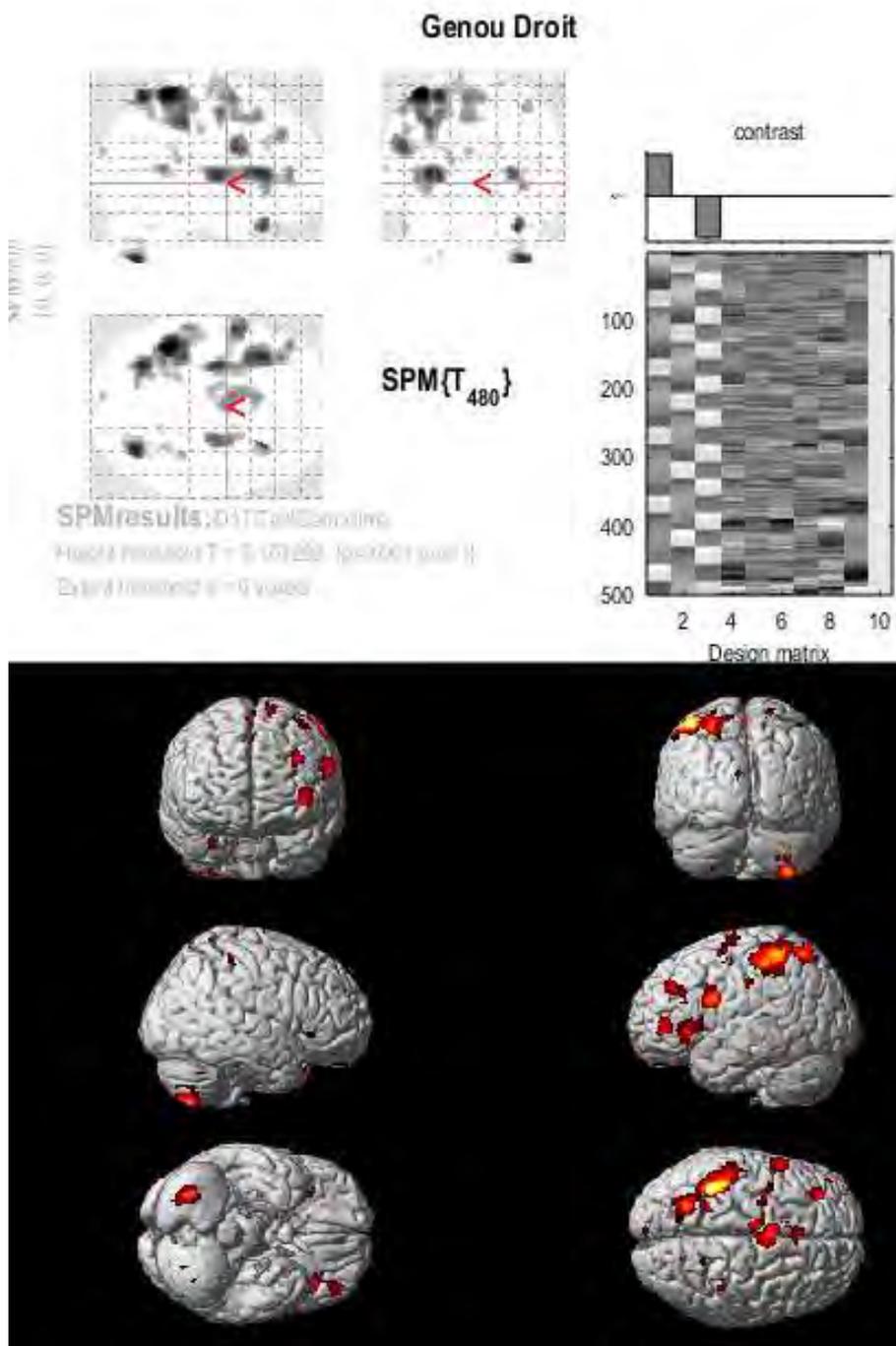


Figure 44 : Carte d'activation cérébrale du genou droit, représentant les aires motrices activées lors d'une tâche d'imagination de flexion/extension du genou droit.

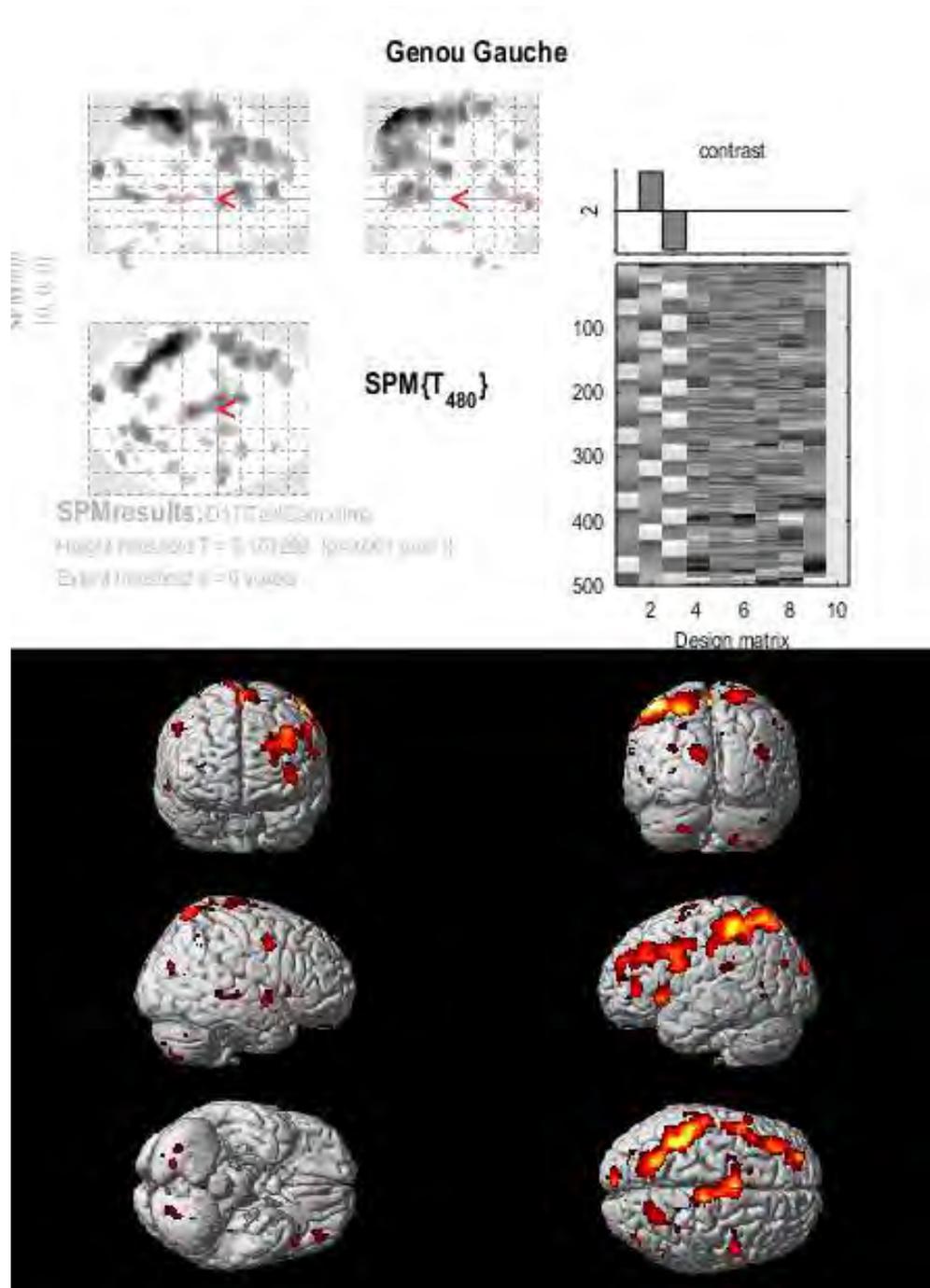


Figure 45 : Carte d'activation cérébrale du genou gauche, représentant les aires motrices activées lors d'une tâche d'imagination de flexion/extension du genou gauche.

Le case-report de Grooms de 2015 (11) ne permet pas d'émettre d'hypothèse fiable, car il existe une trop grande différence entre notre population et le patient étudié. Pour rappel, ce travail étudiait la différence d'activation cérébrale lors d'une tâche de flexion/extension du genou. Le sujet avait bénéficié d'une reconstruction du LCA d'un côté, puis une rupture du LCA de l'autre côté 26 jours après l'IRM cérébrale fonctionnelle. La comparaison d'activation cérébrale était faite pour les deux genoux par rapport à un témoin sain.

Il en est de même pour le travail à plus grande échelle du même auteur de 2017 (12) (groupe de patients avec reconstruction du LCA, contrôlé par des témoins sains), qui comprend trop de différences dans les caractéristiques des populations pour que nous puissions émettre une extrapolation suffisamment solide sur le plan scientifique pour nos groupes d'étude.

En ce qui concerne l'évaluation de l'impact de la rupture du LCA et de l'AMI sur le quotidien des patients au moyen des scores obtenus aux questionnaires IKDC, Lysholm - Tegner, il sera possible de mettre en évidence des différences - si elles existent - entre le groupe « LCA avec AMI » et le groupe « LCA sans AMI ». Nous pouvons imaginer que l'AMI possède un impact négatif supplémentaire qu'une rupture simple du LCA sur la fonction globale du genou (IKDC), ainsi que dans la vie quotidienne (Lysholm et Tegner). Les différences observées, si elles existent, ne sont toutefois pas prévisibles de façon précise.

IV. DISCUSSION

IV.1. Forces

Les principales forces de cette étude résident dans son aspect novateur. En effet, bien que quelques études aient porté sur l'imagerie cérébrale fonctionnelle dans la rupture du LCA, aucune ne s'est intéressée à l'AMI.

De plus, en recueillant 40 patients ayant en commun la rupture du LCA, nous disposerons de la plus grande banque de données en IRMf connue sur le sujet, en ayant l'atout supplémentaire de différencier les patients atteints d'AMI de ceux sans AMI.

Enfin, ajoutons à cela que le design de notre étude nous permet d'avoir un bon niveau de preuve (niveau 2 selon l'HAS).

IV.2. Limites

Elles sont principalement liées à notre population d'étude.

IV.2.1. Effectif

L'effectif de 40 patients a été retenu pour ce projet.

Comme précédemment énoncé, il n'existe aucune étude d'imagerie cérébrale portant sur cette population d'étude. La nature exploratoire de cette étude rend donc impossible un calcul d'échantillon. En l'absence de données de la littérature suffisantes pour faire des hypothèses fiables pour un calcul d'effectif, un effectif de 20 patients par groupe a été défini comme étant la taille minimum requise. Il s'agit de la taille utilisée le plus couramment dans la littérature en neuroimagerie (247,248).

IV.2.2. Caractéristiques individuelles

Les critères d'inclusion ont été choisis afin d'obtenir une analyse en IRM fonctionnelle de cerveaux les plus homogènes possibles. Sur ces critères d'inclusion volontairement précis - qui pourraient être qualifiés de « restrictifs » - nous ne pourrions évidemment que conclure sur notre population d'étude. Il se posera alors la question, en cas d'étude positive, de réaliser une étude similaire chez d'autres populations. Cependant, la précision de nos critères est comparable à la plupart des autres études de neuroimagerie. Pour conserver une comparabilité

suffisante entre les volontaires, il semble donc difficile de réaliser - à l'heure actuelle - des études de neuro-imagerie sur des échantillons avec des caractéristiques anthropologiques plus disparates.

IV.2.3. Evaluation de la latéralité

Notre étude sélectionne les patients selon leur latéralité manuelle par le biais du Questionnaire de latéralité manuelle Edinburgh. Or, nous focalisant sur une rupture du LCA, il pourrait être reproché d'utiliser des tests de latéralité pédestre plutôt que de latéralité manuelle pour mieux mettre en lumière des différences d'activation cérébrale. Malgré cela, nous avons gardé ce test pour plusieurs raisons.

Bien qu'il existe des échelles évaluant en effet la latéralité pédestre (249,250), aucun de ces tests n'ait été corrélé aux particularités morphologiques et fonctionnelles des cerveaux de patients droitiers ou gauchers. Ces tests de latéralité pédestre sont donc très peu utilisés à l'heure actuelle.

Le repérage des « vrais droitiers » via le questionnaire d'Edinburgh, est une condition suffisante pour les corrélats anatomo-fonctionnels que nous souhaitons observer. Ce questionnaire est valide, largement utilisé (près de 900 études recensées entre 1998 et 2012) (251), et a montré de bonnes corrélations avec les aspects morphologiques et fonctionnels des patients droitiers ou gauchers (113,252,253).

IV.2.4. Suivi des patients – histoire naturelle de l'AMI

Cette étude n'est pas construite pour suivre les patients au-delà de l'analyse en IRMf. Le design de ce travail est donc logiquement adapté au caractère exploratoire de ce dernier.

Toutefois, en supposant que notre étude mette en évidence des différences sur nos critères de jugement, et en s'affranchissant volontairement des contraintes techniques et financières, il pourrait être intéressant de réaliser une étude répétant les mesures de connectivité fonctionnelle au repos et d'activation cérébrale au cours du temps. Nous pourrions alors savoir s'il existe une corrélation entre l'évolution clinique de l'AMI, et les analyses réalisées en IRMf à différentes périodes. Dans une supposition encore plus poussée, et toujours si nos hypothèses se confirment, il pourrait même être envisagé une étude mesurant de l'impact de diverses techniques de rééducation sur l'activation cérébrale chez ces patients atteints d'AMI.

IV.3. Perspectives

IV.3.1. Une amélioration des connaissances sur l'AMI

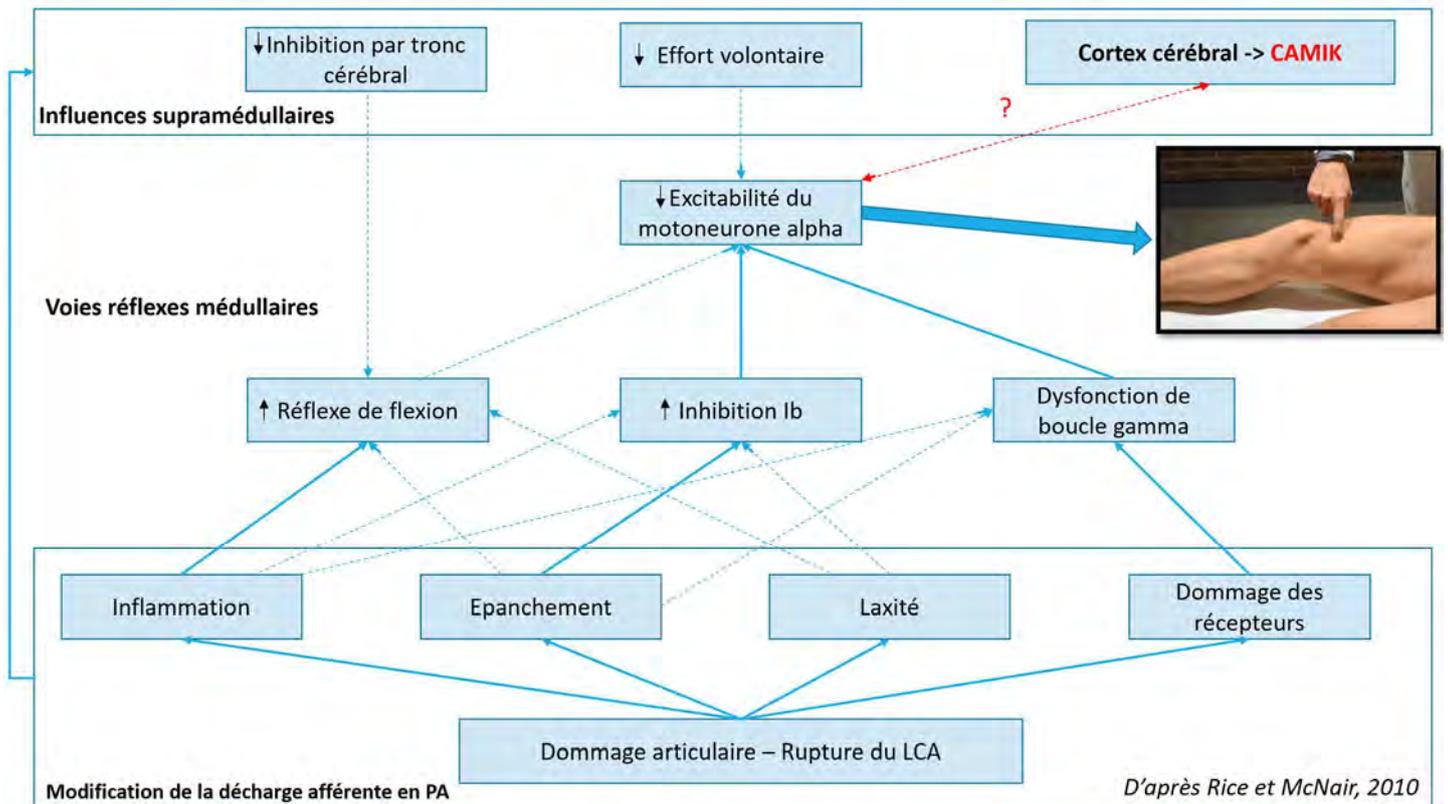


Figure 46 : Place de CAMIK dans les mécanismes actuels régissant l'AMI. Les flèches en pointillés montrent les preuves de niveau modéré niveau, les flèches pleines des preuves de meilleur niveau.

Notre étude est la seule à s'intéresser aux modifications de la connectivité fonctionnelle au repos et de l'activation cérébrale dans la rupture du LCA, avec l'atout supplémentaire de s'intéresser à l'AMI. Nous sommes donc, à l'heure actuelle, la seule équipe en mesure de contribuer à l'amélioration des connaissances sur la physiopathogénie de ce phénomène en utilisant cette technique de neuroimagerie.

IV.3.2. Un même phénomène pour différentes pathologies ?

La compréhension des mécanismes sous-tendus par l'AMI pourrait nous permettre de comprendre la physiopathogénie de phénomènes concernant d'autres articulations, comme l'instabilité chronique de cheville. Nous en prenons pour exemple la mise en lumière de phénomènes similaires à ceux de l'AMI du genou, comme la modification de la latence et/ou de l'amplitude des réponses H et M (254–259) dans ce type de pathologie. Cependant, la littérature actuelle sur l'AMI est encore pauvre sur d'autres articulations que le genou.

IV.3.3. Une meilleure prise en charge des complications ?

A terme, la prise en charge efficace de l'AMI pourrait aussi permettre de diminuer les complications observées - à court et long terme - après une entorse grave du genou avec rupture du LCA, ou après une chirurgie.

Prenons l'exemple du syndrome du cyclope, dont l'incidence est estimée à 2,1%. Le syndrome du cyclope - « Cyclops Syndrome » en anglais - se caractérise par la formation d'un nodule cicatriciel fibreux dans l'échancrure intercondylienne, en avant de la plastie du ligament croisé antérieur. Lorsque le genou s'étend, ce nodule est comprimé entre le fémur et le tibia et limite alors l'extension.

Il a été montré par Guerra-Pinto, Sonnery-Cottet et leurs collaborateurs (67) que le déficit d'extension par hypertonie des ischio-jambiers est statistiquement lié à un risque accru de développer un syndrome du cyclope. En analysant rétrospectivement les dossiers de 45 patients ayant présenté un syndrome du cyclope, il a été montré que la présence d'un déficit d'extension (toutes causes confondues) était liée à un risque supérieur de développer un syndrome du cyclope par rapport aux témoins ayant bénéficié d'une ligamentoplastie n'ayant pas développé ce syndrome. Ce risque était 3,2 fois supérieur à 3 semaines, et 8,6 fois supérieur à 6 semaines post-opératoires ($p < 0,001$). Lorsque le déficit d'extension était lié à une hypertonie des ischio-jambiers, le risque de développer un Cyclops syndrome était 2,6 fois supérieur à 3 semaines, et 14,5 fois supérieur à 6 semaines ($p < 0,001$).

Il a longtemps été imaginé que la prolifération du nodule fibreux était responsable du déficit d'extension dans les cas de cyclops syndrome. Or, ce travail nous montre qu'une partie des Cyclops syndrome serait secondaire à un déficit d'extension préexistant. Une des

hypothèses serait que tout déficit d'extension – qu'il soit lié à une hypertonie des ischio-jambiers, une inactivation du quadriceps ou toute autre étiologie - laisse alors suffisamment d'espace libre dans l'échancrure intercondylienne pour la prolifération de ce tissu cicatriciel indésirable.

Nous avons aussi vu que l'AMI pouvait être présente dans d'autres pathologies du genou sans rupture du LCA, comme le syndrome fémoro-patellaire ou l'instabilité chronique de cheville. Il est donc possible d'imaginer qu'une meilleure prise en charge de l'AMI pourrait s'appliquer la prise en charge des complications de ces pathologies, même si la littérature actuelle est encore pauvre sur le sujet.

IV.3.4. De nouvelles pistes thérapeutiques ?

Si nos hypothèses se confirment, la compréhension du mécanisme de l'AMI pourrait permettre de modifier la pratique médicale, autant en consultation qu'en chirurgie. Au-delà de l'amélioration des connaissances, l'objectif à terme serait trouver de nouvelles pistes spécifiques de traitement, qui sont aujourd'hui limitées dans leur efficacité (7).

Comme mentionné dans la partie I.3.2.5, Seuls la cryothérapie et l'exercice physique semblent améliorer l'AMI.

Deux techniques spécifiques semblent prometteuses pour vaincre l'AMI ; celle de Lowe et coll (68), et celle de Delaloye, Sonnery-Cottet et coll (71). Pour la première, l'étude a été menée sur un échantillon de petite taille, et ne s'est pas intéressée à une évaluation fonctionnelle du genou à moyen terme. La seconde n'a pas encore fait l'objet d'une évaluation sur une cohorte

Enfin, nous avons précédemment mesuré l'importance des modifications d'activation cérébrale lors de la pratique intensive d'une activité (voir tableau 3, partie I.4.1). L'utilisation de stratégies compensatrices telles que celles observées dans les études de la partie I.4.3 sont autant de pistes thérapeutiques potentielles.

IV.3.5. Un retour à l'activité physique dans de meilleures conditions ?

Dans le cadre du retour à l'activité physique, et malgré de nombreuses recherches, la littérature actuelle (260,261) montre qu'encore une fois, cette décision ne peut se faire sans prendre en compte de nombreux paramètres : délai post-opératoire, force, personnalité, motivation intrinsèque (262–267) en sont des exemples. Il est actuellement recommandé aux cliniciens de choisir une batterie de tests pour chaque patient, incluant des tests de force, des tests d'évaluation qualitative de la performance, et des tests d'évaluation quantitative de la performance comme les hop-tests.

L'apport de l'AMI et des pistes thérapeutiques qu'elle pourrait mettre en lumière permettrait de remettre en question les modalités de rééducation du LCA telles que nous les connaissons. Historiquement, les études se sont plutôt intéressées aux liens existants entre la reprise d'activité et la technique chirurgicale, et peu d'attention a été accordée aux stratégies de rééducation et de réathlétisation. L'amélioration des connaissances et des techniques chirurgicales dans le domaine est telle qu'en 2019, l'influence de ces techniques sur le retour aux activités tend à sa limite. Une méta-analyse récente (268) montre toutefois un taux de re-rupture moyen de 20 % chez les jeunes athlètes (soit un risque relatif 30 à 40 fois plus élevé que les non-blessés), nous apprenant que même une chirurgie et une rééducation bien menées ne suffisent pas, à l'heure actuelle, à un retour sans risque. Les travaux futurs - dont CAMIK fait partie - doivent donc s'attacher à la mise en évidence d'obstacles rééducatifs encore inconnus à ce jour, et à la prévention de ces derniers.

V. CONCLUSION

Nous savons maintenant que le ligament croisé antérieur offre plus qu'une simple stabilité mécanique, et que sa rupture entraîne des conséquences neuromusculaires non négligeables. Ce travail portant sur l'AMI, en dressant une synthèse des mécanismes connus, montre les enjeux de l'étude CAMIK. Pour la première fois, la mise en lumière de différences potentielles dans la connectivité cérébrale lors d'une rupture du LCA pourrait permettre de compléter le schéma physiopathogénique de l'AMI, et de mettre en lumière des cibles potentielles de rééducation.

En 2019, la littérature portant sur la rééducation du LCA insiste sur la nécessité d'intégrer des stratégies visuelles, spatiales, cognitives et motrices au cours des séances pour améliorer les performances neuromusculaires. Les perspectives offertes par l'étude CAMIK font écho à ces enjeux, en tentant d'étayer les données scientifiques sur le sujet. Il est aujourd'hui primordial que les recherches en matière de rééducation du LCA continuent de s'intéresser à ce phénomène ; non seulement pour l'amélioration de la fonction quotidienne du genou, mais aussi pour la prévention de séquelles à moyen et à long terme.

Enfin, ce travail possède un dernier message important. Avec ce travail préliminaire, il nous semble dorénavant indispensable d'intégrer pleinement les neurosciences dans l'optimisation de la rééducation du LCA. Nous sommes aussi convaincus que dans un futur proche, elles permettront d'améliorer la compréhension et la prise en charge de nombreuses pathologies mécaniques de l'appareil locomoteur.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

E. SERRANO

29.08.2019

Philippe MARQUE
Professeur Philippe MARQUE
Chef de Service
SERVICE DE MÉDECINE PHYSIQUE ET DE RÉADAPTATION
CHU TOULOUSE - HÔPITAL RANGUEIL
TSA 50032 - 31059 TOULOUSE CEDEX 9
N° FINESS 310 783055

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5003_PULLUP_20_septembre_2016_\(5003\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5003_PULLUP_20_septembre_2016_(5003)_avis.pdf)
2. Amin S, Baker K, Niu J, Clancy M, Goggins J, Guermazi A, et al. Quadriceps strength and the risk of cartilage loss and symptom progression in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* janv 2009;60(1):189-98.
3. Becker R, Berth A, Nehring M, Awiszus F. Neuromuscular quadriceps dysfunction prior to osteoarthritis of the knee. *J Orthop Res.* juill 2004;22(4):768-73.
4. Segal NA, Glass NA, Torner J, Yang M, Felson DT, Sharma L, et al. Quadriceps weakness predicts risk for knee joint space narrowing in women in the MOST cohort. *Osteoarthritis and Cartilage.* juin 2010;18(6):769-75.
5. Konishi Y, Oda T, Tsukazaki S, Kinugasa R, Fukubayashi T. Relationship between quadriceps femoris muscle volume and muscle torque at least 18 months after anterior cruciate ligament reconstruction: QF volume and torque after ACL repair. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports.* déc 2012;22(6):791-6.
6. Lindström M, Strandberg S, Wredmark T, Felländer-Tsai L, Henriksson M. Functional and muscle morphometric effects of ACL reconstruction. A prospective CT study with 1 year follow-up: Effects on muscle of ACL reconstruction. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports.* août 2013;23(4):431-42.
7. Sonnery-Cottet B, Saithna A, Quelard B, Daggett M, Borade A, Ouanezar H, et al. Arthrogenic muscle inhibition after ACL reconstruction: a scoping review of the efficacy of interventions. *British Journal of Sports Medicine.* 7 sept 2018;bjsports-2017-098401.
8. Rice DA, McNair PJ. Quadriceps Arthrogenic Muscle Inhibition: Neural Mechanisms and Treatment Perspectives. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* déc 2010;40(3):250-66.
9. Baumeister J, Reinecke K, Weiss M. Changed cortical activity after anterior cruciate ligament reconstruction in a joint position paradigm: an EEG study: ACL and cortical activity. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports.* 7 déc 2007;18(4):473-84.
10. Baumeister J, Reinecke K, Schubert M, Weiß M. Altered electrocortical brain activity after ACL reconstruction during force control. *Journal of Orthopaedic Research.* sept 2011;29(9):1383-9.
11. Grooms DR, Page SJ, Onate JA. Brain Activation for Knee Movement Measured Days Before Second Anterior Cruciate Ligament Injury: Neuroimaging in Musculoskeletal Medicine. *J Athl Train.* oct 2015;50(10):1005-10.
12. Grooms DR, Page SJ, Nichols-Larsen DS, Chaudhari AMW, White SE, Onate JA. Neuroplasticity Associated With Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *J Orthop Sports Phys Ther.* mars 2017;47(3):180-9.
13. Diekfuss JA, Grooms DR, Yuan W, Dudley J, Barber Foss KD, Thomas S, et al. Does brain functional connectivity contribute to musculoskeletal injury? A preliminary prospective analysis of a neural biomarker of ACL injury risk. *J Sci Med Sport.* 10 juill 2018;
14. Kapreli E, Athanasopoulos S, Gliatis J, Papathanasiou M, Peeters R, Strimpakos N, et al. Anterior cruciate ligament deficiency causes brain plasticity: a functional MRI study. *Am J Sports Med.* déc 2009;37(12):2419-26.
15. Miao X, Huang H, Hu X, Li D, Yu Y, Ao Y. The characteristics of EEG power spectra changes after ACL rupture. *PLoS ONE.* 2017;12(2):e0170455.
16. Bicer EK, Lustig S, Servien E, Selmi TAS, Neyret P. Current knowledge in the anatomy of the human anterior cruciate ligament. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 1 août 2010;18(8):1075-84.
17. Mediclick studio. Genou, <http://mediclickstudio.fr/site/Iconographie/RHUMATO/genou8.jpg> [Internet]. [cité 24 avr 2019]. Disponible sur: <http://mediclickstudio.fr/site/Iconographie/RHUMATO/genou8.jpg>
18. Cantin O, Peltier A, Neyret P. Anatomie et rôle des ligaments du genou. :47.
19. Śmigielski R, Zdanowicz U, Drwięga M, Ciszek B, Ciszowska-Łysoń B, Siebold R. Ribbon like appearance of the midsubstance fibres of the anterior cruciate ligament close to its femoral insertion site: a cadaveric study including 111 knees. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* nov 2015;23(11):3143-50.
20. Noailles T, Boisrenoult P, Sanchez M, Beaufils P, Pujol N. Torsional Appearance of the Anterior Cruciate Ligament Explaining « Ribbon » and Double-Bundle Concepts: A Cadaver-based Study. *Arthroscopy.* sept 2017;33(9):1703-9.
21. Goel A. Anterior cruciate ligament | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org [Internet]. Radiopaedia. [cité 24 avr 2019]. Disponible sur: <https://radiopaedia.org/articles/anterior-cruciate-ligament?lang=us>
22. HAS. Prise en charge thérapeutique des lésions méniscales et des lésions isolées du ligament croisé antérieur du genou chez l'adulte. *Revue de Chirurgie Orthopédique et Réparatrice de l'Appareil Moteur.* déc 2008;94(8):787-91.

23. Erickson BJ, Harris JD, Heninger JR, Frank R, Bush-Joseph CA, Verma NN, et al. Performance and Return-to-Sport After ACL Reconstruction in NFL Quarterbacks. *Orthopedics*. 1 août 2014;37(8):e728-34.
24. Joseph AM, Collins CL, Henke NM, Yard EE, Fields SK, Comstock RD. A Multisport Epidemiologic Comparison of Anterior Cruciate Ligament Injuries in High School Athletics. *J Athl Train*. 2013;48(6):810-7.
25. Smith HC, Vacek P, Johnson RJ, Slauterbeck JR, Hashemi J, Shultz S, et al. Risk factors for anterior cruciate ligament injury: a review of the literature - part 1: neuromuscular and anatomic risk. *Sports Health*. janv 2012;4(1):69-78.
26. Smith HC, Vacek P, Johnson RJ, Slauterbeck JR, Hashemi J, Shultz S, et al. Risk Factors for Anterior Cruciate Ligament Injury. *Sports Health*. mars 2012;4(2):155-61.
27. Rodineau J. Les mécanismes de rupture du ligament croisé antérieur [Internet]. EM-Consulte. [cité 4 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/918086>
28. Owusu-Akyaw KA, Kim SY, Spritzer CE, Collins AT, Englander ZA, Utturkar GM, et al. Determination of the Position of the Knee at ACL rupture for Males versus Females by an Analysis of Bone Bruises. *Am J Sports Med*. juin 2018;46(7):1559-65.
29. Sutton KM, Bullock JM. Anterior cruciate ligament rupture: differences between males and females. *J Am Acad Orthop Surg*. janv 2013;21(1):41-50.
30. Sonnery-Cottet B, Panisset J-C, Colombet P, Cucurulo T, Graveleau N, Hulet C, et al. Partial ACL reconstruction with preservation of the posterolateral bundle. /data/revues/18770568/v98i8sS/S1877056812002277/ [Internet]. 22 nov 2012 [cité 12 août 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/769188>
31. Pujol N, Colombet P, Cucurulo T, Graveleau N, Hulet C, Panisset J-C, et al. Natural history of partial anterior cruciate ligament tears: a systematic literature review. *Orthop Traumatol Surg Res*. déc 2012;98(8 Suppl):S160-164.
32. Boeree NR, Ackroyd CE. Assessment of the menisci and cruciate ligaments: an audit of clinical practice. *Injury*. juill 1991;22(4):291-4.
33. Adminah. drawer test acl [Internet]. chest of drawers. 2000 [cité 15 août 2019]. Disponible sur: <http://drawers.ghkates.com/drawer-test-acl/>
34. Santoso I, Sari IDK, Noviana M, Pahlawi R. Penatalaksanaan Fisioterapi Pada Post Op Rekonstruksi Anterior Cruciate Ligament Sinistra Grade III Akibat Ruptur Di RSPAD Gatot Soebroto. *JVI* [Internet]. 1 janv 2018 [cité 15 août 2019];6(1). Disponible sur: <http://jvi.ui.ac.id/index.php/jvi/article/view/117>
35. Crawford R, Walley G, Bridgman S, Maffulli N. Magnetic resonance imaging versus arthroscopy in the diagnosis of knee pathology, concentrating on meniscal lesions and ACL tears: a systematic review. *Br Med Bull*. 2007;84:5-23.
36. Honey CJ, Kotter R, Breakspear M, Sporns O. Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 12 juin 2007;104(24):10240-5.
37. Honey CJ, Sporns O, Cammoun L, Gigandet X, Thiran JP, Meuli R, et al. Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *PNAS*. 10 févr 2009;106(6):2035-40.
38. SKEIF H. Connectivité fonctionnelle des réseaux neuronaux intégratifs du système limbique étudiée en IRM fonctionnelle d'activation par stimuli olfactifs. Université Paris-Saclay;
39. Dinomais M. Etude du cortex sensori-moteur en Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle: du sujet sain à l'enfant avec paralysie cérébrale. *Médecine humaine et pathologie*; 2013.
40. Kandel ER, Schwartz JH. *Principles of Neural Science*, Fifth Edition. McGraw-Hill. 2013.
41. Cordes D, Haughton VM, Arfanakis K, Carew JD, Turski PA, Moritz CH, et al. Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in « resting-state » data. *AJNR Am J Neuroradiol*. août 2001;22(7):1326-33.
42. McIntosh AR, Gonzalez-Lima F. Structural equation modeling and its application to network analysis in functional brain imaging. *Human Brain Mapping*. 1994;2(1-2):2-22.
43. Friston KJ, Harrison L, Penny W. Dynamic causal modelling. *Neuroimage*. août 2003;19(4):1273-302.
44. Penfield W, Rasmussen T. *The cerebral cortex of man*. 1950^e éd. New York, N.Y.: The Macmillan Company;
45. Zeki S. *A vision of the brain*. Blackwell Scientific Publications;
46. Rathelot J-A, Strick PL. Subdivisions of primary motor cortex based on cortico-motoneuronal cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 20 janv 2009;106(3):918-23.
47. Schieber MH, Hibbard LS. How somatotopic is the motor cortex hand area? *Science*. 23 juill 1993;261(5120):489-92.
48. Schneider C, Zytzicki D, Capaday C. Quantitative evidence for multiple widespread representations of individual muscles in the cat motor cortex. *Neurosci Lett*. sept 2001;310(2-3):183-7.
49. Fetz EE, Cheney PD, German DC. Corticomotoneuronal connections of precentral cells detected by postspike averages of EMG activity in behaving monkeys. *Brain Res*. 24 sept 1976;114(3):505-10.
50. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Brain Res Rev*. mars 2000;31(2-3):236-50.

51. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain Cogn. mars* 2000;42(2):183-200.
52. Brass M, Haggard P. The what, when, whether model of intentional action. *Neuroscientist. août* 2008;14(4):319-25.
53. Rao SM, Binder JR, Bandettini PA, Hammeke TA, Yetkin FZ, Jesmanowicz A, et al. Functional magnetic resonance imaging of complex human movements. *Neurology. nov* 1993;43(11):2311-8.
54. Rao SM, Binder JR, Hammeke TA, Bandettini PA, Bobholz JA, Frost JA, et al. Somatotopic mapping of the human primary motor cortex with functional magnetic resonance imaging. *Neurology. mai* 1995;45(5):919-24.
55. Indovina I, Sanes JN. On somatotopic representation centers for finger movements in human primary motor cortex and supplementary motor area. *Neuroimage. juin* 2001;13(6 Pt 1):1027-34.
56. Christensen MS, Lundbye-Jensen J, Geertsen SS, Petersen TH, Paulson OB, Nielsen JB. Premotor cortex modulates somatosensory cortex during voluntary movements without proprioceptive feedback. *Nat Neurosci. avr* 2007;10(4):417-9.
57. Rathelot J-A, Strick PL. Muscle representation in the macaque motor cortex: an anatomical perspective. *Proc Natl Acad Sci USA. 23 mai* 2006;103(21):8257-62.
58. Deiber MP, Ibanez V, Sadato N, Hallett M. Cerebral structures participating in motor preparation in humans: a positron emission tomography study. *Journal of Neurophysiology. 1 janv* 1996;75(1):233-47.
59. Decety J, Perani D, Jeannerod M, Bettinardi V, Tadary B, Woods R, et al. Mapping motor representations with positron emission tomography. *Nature. 13 oct* 1994;371(6498):600-2.
60. Grèzes J, Decety J. Functional anatomy of execution, mental simulation, observation, and verb generation of actions: a meta-analysis. *Hum Brain Mapp. janv* 2001;12(1):1-19.
61. Rowe JB, Siebner HR. The motor system and its disorders. *NeuroImage. 61(2)*:464-77.
62. Mima T, Sadato N, Yazawa S, Hanakawa T, Fukuyama H, Yonekura Y, et al. Brain structures related to active and passive finger movements in man. *Brain. oct* 1999;122 (Pt 10):1989-97.
63. Guzzetta A, Bonanni P, Biagi L, Tosetti M, Montanaro D, Guerrini R, et al. Reorganisation of the somatosensory system after early brain damage. *Clin Neurophysiol. mai* 2007;118(5):1110-21.
64. Dinomais M, Minassian AT, Tuilier T, Delion M, Wilke M, N'Guyen S, et al. Functional MRI comparison of passive and active movement: possible inhibitory role of supplementary motor area. *Neuroreport. 7 oct* 2009;20(15):1351-5.
65. Hart JM, Pietrosimone B, Hertel J, Ingersoll CD. Quadriceps Activation Following Knee Injuries: A Systematic Review. *Journal of Athletic Training. janv* 2010;45(1):87-97.
66. Stackhouse SK, Dean JC, Lee SC, Binder-MacLeod SA. Measurement of central activation failure of the quadriceps femoris in healthy adults. *Muscle Nerve. nov* 2000;23(11):1706-12.
67. Guerra-Pinto F, Thauat M, Daggett M, Kajetanek C, Marques T, Guimaraes T, et al. Hamstring Contracture After ACL Reconstruction Is Associated With an Increased Risk of Cyclops Syndrome. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine. janv* 2017;5(1):232596711668412.
68. Lowe T, Dong XN. The Use of Hamstring Fatigue to Reduce Quadriceps Inhibition After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Percept Mot Skills. févr* 2018;125(1):81-92.
69. Telianidis S, Perraton L, Clark RA, Pua Y-H, Fortin K, Bryant AL. Diminished sub-maximal quadriceps force control in anterior cruciate ligament reconstructed patients is related to quadriceps and hamstring muscle dyskinesia. *Journal of Electromyography and Kinesiology. 1 août* 2014;24(4):513-9.
70. Alkjær T, Simonsen EB, Magnusson SP, Dyhre-Poulsen P, Aagaard P. Antagonist muscle moment is increased in ACL deficient subjects during maximal dynamic knee extension. *The Knee. 1 oct* 2012;19(5):633-9.
71. Delaloye J-R, Murar J, Sánchez MG, Saithna A, Ouanezar H, Thauat M, et al. How to Rapidly Abolish Knee Extension Deficit After Injury or Surgery: A Practice-Changing Video Pearl From the Scientific Anterior Cruciate Ligament Network International (SANTI) Study Group. *Arthrosc Tech. juin* 2018;7(6):e601-5.
72. Sinkjær T, Arendt-Nielsen L. Knee stability and muscle coordination in patients with anterior cruciate ligament injuries: An electromyographic approach. *J Electromyogr Kinesiol. sept* 1991;1(3):209-17.
73. Hurley MV, Newham DJ. The influence of arthrogenous muscle inhibition on quadriceps rehabilitation of patients with early, unilateral osteoarthritic knees. *Br J Rheumatol. févr* 1993;32(2):127-31.
74. Hassan B, Mockett S, Doherty M. Static postural sway, proprioception, and maximal voluntary quadriceps contraction in patients with knee osteoarthritis and normal control subjects. *Ann Rheum Dis. juin* 2001;60(6):612-8.
75. Petterson SC, Barrance P, Buchanan T, Binder-MacLeod S, Snyder-Mackler L. Mechanisms underlying quadriceps weakness in knee osteoarthritis. *Med Sci Sports Exerc. mars* 2008;40(3):422-7.
76. Beame LM, Scott DL, Hurley MV. Exercise can reverse quadriceps sensorimotor dysfunction that is associated with rheumatoid arthritis without exacerbating disease activity. *Rheumatology (Oxford). févr* 2002;41(2):157-66.

77. Manal TJ, Snyder-Mackler L. Failure of voluntary activation of the quadriceps femoris muscle after patellar contusion. *J Orthop Sports Phys Ther.* nov 2000;30(11):655-60; discussion 661-663.
78. Hurley MV, Jones DW, Newham DJ. Arthrogenic quadriceps inhibition and rehabilitation of patients with extensive traumatic knee injuries. *Clin Sci.* mars 1994;86(3):305-10.
79. Urbach D, Awiszus F. Impaired ability of voluntary quadriceps activation bilaterally interferes with function testing after knee injuries. A twitch interpolation study. *Int J Sports Med.* mai 2002;23(4):231-6.
80. Urbach D, Nebelung W, Becker R, Awiszus F. Effects of reconstruction of the anterior cruciate ligament on voluntary activation of quadriceps femoris a prospective twitch interpolation study. *J Bone Joint Surg Br.* nov 2001;83(8):1104-10.
81. Suter E, Herzog W, Bray RC. Quadriceps inhibition following arthroscopy in patients with anterior knee pain. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* juin 1998;13(4-5):314-9.
82. Shakespeare DT, Stokes M, Sherman KP, Young A. Reflex inhibition of the quadriceps after meniscectomy: lack of association with pain. *Clin Physiol.* avr 1985;5(2):137-44.
83. Stevens JE, Mizner RL, Snyder-Mackler L. Quadriceps strength and volitional activation before and after total knee arthroplasty for osteoarthritis. *J Orthop Res.* sept 2003;21(5):775-9.
84. Machner A, Pap G, Awiszus F. Evaluation of quadriceps strength and voluntary activation after unicompartmental arthroplasty for medial osteoarthritis of the knee. *J Orthop Res.* janv 2002;20(1):108-11.
85. Mizner RL, Petterson SC, Stevens JE, Vandenborne K, Snyder-Mackler L. Early quadriceps strength loss after total knee arthroplasty. The contributions of muscle atrophy and failure of voluntary muscle activation. *J Bone Joint Surg Am.* mai 2005;87(5):1047-53.
86. Chmielewski TL, Stackhouse S, Axe MJ, Snyder-Mackler L. A prospective analysis of incidence and severity of quadriceps inhibition in a consecutive sample of 100 patients with complete acute anterior cruciate ligament rupture. *J Orthop Res.* sept 2004;22(5):925-30.
87. Hurley MV. The effects of joint damage on muscle function, proprioception and rehabilitation. *Man Ther.* févr 1997;2(1):11-7.
88. Newham D, Hurley M, Jones DW. Ligamentous knee injuries and muscle inhibition. Vol. 2. 1989. 163 p.
89. Urbach D, Nebelung W, Weiler HT, Awiszus F. Bilateral deficit of voluntary quadriceps muscle activation after unilateral ACL tear. *Med Sci Sports Exerc.* déc 1999;31(12):1691-6.
90. Pap G, Machner A, Awiszus F. Strength and voluntary activation of the quadriceps femoris muscle at different severities of osteoarthritic knee joint damage. *J Orthop Res.* janv 2004;22(1):96-103.
91. Fitzgerald GK, Piva SR, Irrgang JJ, Bouzubar F, Starz TW. Quadriceps activation failure as a moderator of the relationship between quadriceps strength and physical function in individuals with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 15 févr 2004;51(1):40-8.
92. Petterson SC, Raisis L, Bodenstab A, Snyder-Mackler L. Disease-specific gender differences among total knee arthroplasty candidates. *J Bone Joint Surg Am.* nov 2007;89(11):2327-33.
93. Snyder-Mackler L, De Luca PF, Williams PR, Eastlack ME, Bartolozzi AR. Reflex inhibition of the quadriceps femoris muscle after injury or reconstruction of the anterior cruciate ligament. *J Bone Joint Surg Am.* avr 1994;76(4):555-60.
94. Berth A, Urbach D, Awiszus F. Improvement of voluntary quadriceps muscle activation after total knee arthroplasty. *Arch Phys Med Rehabil.* oct 2002;83(10):1432-6.
95. Berth A, Urbach D, Neumann W, Awiszus F. Strength and voluntary activation of quadriceps femoris muscle in total knee arthroplasty with midvastus and subvastus approaches. *J Arthroplasty.* janv 2007;22(1):83-8.
96. Lloyd. NEURON PATTERNS CONTROLLING TRANSMISSION OF IPSILATERAL HIND LIMB REFLEXES IN CAT | *Journal of Neurophysiology.* 1943;6(4):293-315.
97. Gasser HS. The Classification of Nerve Fibers. (3):15.
98. Manzano GM, Giuliano LMP, Nóbrega JAM. A brief historical note on the classification of nerve fibers. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria.* mars 2008;66(1):117-9.
99. Grigg P. Properties of sensory neurons innervating synovial joints. *Cells Tissues Organs (Print).* 2001;169(3):218-25.
100. Heppelmann B. Anatomy and histology of joint innervation. *J Peripher Nerv Syst.* 1997;2(1):5-16.
101. Hines AE, Birn H, Teglbaerg PS, Sinkjaer T. Fiber type composition of articular branches of the tibial nerve at the knee joint in man. *Anat Rec.* déc 1996;246(4):573-8.
102. Grigg P, Schaible HG, Schmidt RF. Mechanical sensitivity of group III and IV afferents from posterior articular nerve in normal and inflamed cat knee. *J Neurophysiol.* avr 1986;55(4):635-43.
103. Schaible HG, Schmidt RF. Activation of groups III and IV sensory units in medial articular nerve by local mechanical stimulation of knee joint. *J Neurophysiol.* janv 1983;49(1):35-44.

104. Halata Z, Rettig T, Schulze W. The ultrastructure of sensory nerve endings in the human knee joint capsule. *Anat Embryol.* 1985;172(3):265-75.
105. Konishi Y, Fukubayashi T, Takeshita D. Possible mechanism of quadriceps femoris weakness in patients with ruptured anterior cruciate ligament. *Med Sci Sports Exerc.* sept 2002;34(9):1414-8.
106. Frobell RB, Le Graverand M-P, Buck R, Roos EM, Roos HP, Tamez-Pena J, et al. The acutely ACL injured knee assessed by MRI: changes in joint fluid, bone marrow lesions, and cartilage during the first year. *Osteoarthr Cartil.* févr 2009;17(2):161-7.
107. Ferrell WR. The effect of acute joint distension on mechanoreceptor discharge in the knee of the cat. *Q J Exp Physiol.* oct 1987;72(4):493-9.
108. Ferrell WR, Nade S, Newbold PJ. The interrelation of neural discharge, intra-articular pressure, and joint angle in the knee of the dog. *J Physiol (Lond).* avr 1986;373:353-65.
109. Grigg P, Hoffman AH. Properties of Ruffini afferents revealed by stress analysis of isolated sections of cat knee capsule. *J Neurophysiol.* janv 1982;47(1):41-54.
110. Wood L, Ferrell WR. Response of slowly adapting articular mechanoreceptors in the cat knee joint to alterations in intra-articular volume. *Ann Rheum Dis.* avr 1984;43(2):327-32.
111. Wood L, Ferrell WR. Fluid compartmentation and articular mechanoreceptor discharge in the cat knee joint. *Q J Exp Physiol.* juill 1985;70(3):329-35.
112. Deandrade JR, Grant C, Dixon AS. JOINT DISTENSION AND REFLEX MUSCLE INHIBITION IN THE KNEE. *J Bone Joint Surg Am.* mars 1965;47:313-22.
113. Hopkins JT, Ingersoll CD, Krause BA, Edwards JE, Cordova ML. Effect of knee joint effusion on quadriceps and soleus motoneuron pool excitability. *Med Sci Sports Exerc.* janv 2001;33(1):123-6.
114. McNair PJ, Marshall RN, Maguire K. Swelling of the knee joint: Effects of exercise on quadriceps muscle strength. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* sept 1996;77(9):896-9.
115. Torry MR, Decker MJ, Viola RW, O'Connor DD, Steadman JR. Intra-articular knee joint effusion induces quadriceps avoidance gait patterns. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* mars 2000;15(3):147-59.
116. Wood L, Ferrell WR, Baxendale RH. Pressures in normal and acutely distended human knee joints and effects on quadriceps maximal voluntary contractions. *Q J Exp Physiol.* mai 1988;73(3):305-14.
117. He X, Proske U, Schaible HG, Schmidt RF. Acute inflammation of the knee joint in the cat alters responses of flexor motoneurons to leg movements. *J Neurophysiol.* févr 1988;59(2):326-40.
118. Hopkins JT. Knee Joint Effusion and Cryotherapy Alter Lower Chain Kinetics and Muscle Activity. *J Athl Train.* 2006;41(2):177-84.
119. Palmieri-Smith RM, Kreinbrink J, Ashton-Miller JA, Wojtys EM. Quadriceps inhibition induced by an experimental knee joint effusion affects knee joint mechanics during a single-legged drop landing. *Am J Sports Med.* août 2007;35(8):1269-75.
120. Torry MR, Decker MJ, Millett PJ, Steadman JR, Sterett WI. The effects of knee joint effusion on quadriceps electromyography during jogging. *J Sports Sci Med.* 1 mars 2005;4(1):1-8.
121. Rice D, McNair PJ, Dalbeth N. Effects of cryotherapy on arthrogenic muscle inhibition using an experimental model of knee swelling. *Arthritis Rheum.* 15 janv 2009;61(1):78-83.
122. Iles JF, Stokes M, Young A. Reflex actions of knee joint afferents during contraction of the human quadriceps. *Clin Physiol.* sept 1990;10(5):489-500.
123. Spencer JD, Hayes KC, Alexander IJ. Knee joint effusion and quadriceps reflex inhibition in man. *Arch Phys Med Rehabil.* avr 1984;65(4):171-7.
124. Hopkins J, Ingersoll CD, Edwards J, Klootwyk TE. Cryotherapy and Transcutaneous Electric Neuromuscular Stimulation Decrease Arthrogenic Muscle Inhibition of the Vastus Medialis After Knee Joint Effusion. *J Athl Train.* mars 2002;37(1):25-31.
125. Kennedy JC, Alexander IJ, Hayes KC. Nerve supply of the human knee and its functional importance. *Am J Sports Med.* déc 1982;10(6):329-35.
126. Hopkins J, Ingersoll CD, Edwards J, Klootwyk TE. Cryotherapy and Transcutaneous Electric Neuromuscular Stimulation Decrease Arthrogenic Muscle Inhibition of the Vastus Medialis After Knee Joint Effusion. *J Athl Train.* mars 2002;37(1):25-31.
127. Geborek P, Moritz U, Wollheim FA. Joint capsular stiffness in knee arthritis. Relationship to intraarticular volume, hydrostatic pressures, and extensor muscle function. *J Rheumatol.* oct 1989;16(10):1351-8.
128. Jensen K, Graf BK. The effects of knee effusion on quadriceps strength and knee intraarticular pressure. *Arthroscopy.* 1993;9(1):52-6.

129. Reeves ND, Maffulli N. A case highlighting the influence of knee joint effusion on muscle inhibition and size. *Nat Clin Pract Rheumatol.* mars 2008;4(3):153-8.
130. Rossi MD, Brown LE, Whitehurst M, Charni C, Hankins J, Taylor CL. Comparison of knee extensor strength between limbs in individuals with bilateral total knee replacement. *Arch Phys Med Rehabil.* avr 2002;83(4):523-6.
131. Jayson MI, St Dixon AJ. Intra-articular pressure in rheumatoid arthritis of the knee. I. Pressure changes during passive joint distension. *Ann Rheum Dis.* mai 1970;29(3):261-5.
132. Levick JR. Joint pressure-volume studies: their importance, design and interpretation. *J Rheumatol.* juin 1983;10(3):353-7.
133. Eyring EJ, Murray WR. THE EFFECT OF JOINT POSITION ON THE PRESSURE OF INTRA-ARTICULAR EFFUSION. *J Bone Joint Surg Am.* sept 1964;46:1235-41.
134. Funk DA, Noyes FR, Grood ES, Hoffman SD. Effect of flexion angle on the pressure-volume of the human knee. *Arthroscopy.* 1991;7(1):86-90.
135. Clark FJ, Burgess PR. Slowly adapting receptors in cat knee joint: can they signal joint angle? *J Neurophysiol.* nov 1975;38(6):1448-63.
136. Stratford P. Electromyography of the quadriceps femoris muscles in subjects with normal knees and acutely effused knees. *Phys Ther.* mars 1982;62(3):279-83.
137. Jones DW, Jones DA, Newham DJ. Chronic knee effusion and aspiration: the effect on quadriceps inhibition. *Br J Rheumatol.* oct 1987;26(5):370-4.
138. Krebs DE, Staples WH, Cuttita D, Zickel RE. Knee joint angle: its relationship to quadriceps femoris activity in normal and postarthrotomy limbs. *Arch Phys Med Rehabil.* oct 1983;64(10):441-7.
139. Shakespeare D, Stokes M, Sherman KP, Young A. The Effect of Knee Flexion on Quadriceps Inhibition after Meniscectomy. *Clinical Science.* 1 sept 1983;65(3):64P-65P.
140. Young A, Stokes M, Iles JF. Effects of joint pathology on muscle. *Clin Orthop Relat Res.* juin 1987;(219):21-7.
141. Dorn T, Schaible HG, Schmidt RF. Response properties of thick myelinated group II afferents in the medial articular nerve of normal and inflamed knee joints of the cat. *Somatosens Mot Res.* 1991;8(2):127-36.
142. Alexander C, Caughey D, Withy S, Van Puymbroeck E, Muñoz D. Relation between flexion angle and intraarticular pressure during active and passive movement of the normal knee. *J Rheumatol.* mai 1996;23(5):889-95.
143. Geborek P, Månsson B, Wollheim FA, Moritz U. Intraarticular corticosteroid injection into rheumatoid arthritis knees improves extensor muscles strength. *Rheumatol Int.* 1990;9(6):265-70.
144. Fahrner H, Rentsch HU, Gerber NJ, Beyeler C, Hess CW, Grünig B. Knee effusion and reflex inhibition of the quadriceps. A bar to effective retraining. *J Bone Joint Surg Br.* août 1988;70(4):635-8.
145. Coggeshall RE, Hong KA, Langford LA, Schaible HG, Schmidt RF. Discharge characteristics of fine medial articular afferents at rest and during passive movements of inflamed knee joints. *Brain Res.* 1 août 1983;272(1):185-8.
146. Schaible HG, Schmidt RF. Time course of mechanosensitivity changes in articular afferents during a developing experimental arthritis. *J Neurophysiol.* déc 1988;60(6):2180-95.
147. Schaible HG, Schmidt RF. Effects of an experimental arthritis on the sensory properties of fine articular afferent units. *J Neurophysiol.* nov 1985;54(5):1109-22.
148. Schmidt R, Schmelz M, Forster C, Ringkamp M, Torebjörk E, Handwerker H. Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. *J Neurosci.* janv 1995;15(1 Pt 1):333-41.
149. Schepelmann K, Messlinger K, Schaible HG, Schmidt RF. Inflammatory mediators and nociception in the joint: excitation and sensitization of slowly conducting afferent fibers of cat's knee by prostaglandin I₂. *Neuroscience.* sept 1992;50(1):237-47.
150. Schaible H-G, Richter F. Pathophysiology of pain. *Langenbecks Arch Surg.* août 2004;389(4):237-43.
151. Schaible H-G, Ebersberger A, Von Banchet GS. Mechanisms of pain in arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* juin 2002;966:343-54.
152. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol.* avr 2002;66(6):355-474.
153. Arvidsson I, Eriksson E, Knutsson E, Arnér S. Reduction of pain inhibition on voluntary muscle activation by epidural analgesia. *Orthopedics.* oct 1986;9(10):1415-9.
154. Hassan BS, Doherty SA, Mockett S, Doherty M. Effect of pain reduction on postural sway, proprioception, and quadriceps strength in subjects with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* mai 2002;61(5):422-8.
155. Felson DT, Niu J, McClennan C, Sack B, Aliabadi P, Hunter DJ, et al. Knee Buckling: Prevalence, Risk Factors, and Associated Limitations in Function. *Annals of Internal Medicine.* 16 oct 2007;147(8):534.
156. Yurtkuran M, Kocagil T. TENS, electroacupuncture and ice massage: comparison of treatment for osteoarthritis of the knee. *Am J Acupunct.* 1999;27(3-4):133-40.

157. Gómez-Barrena E, Nuñez A, Ballesteros R, Martínez-Moreno E, Munuera L. Anterior cruciate ligament reconstruction affects proprioception in the cat's knee. *Acta Orthop Scand.* avr 1999;70(2):185-93.
158. Gómez-Barrena E, Nuñez A, Martínez-Moreno E, Valls J, Munuera L. Neural and muscular electric activity in the cat's knee. Changes when the anterior cruciate ligament is transected. *Acta Orthop Scand.* avr 1997;68(2):149-55.
159. Fremerey RW, Lobenhoffer P, Zeichen J, Skutek M, Bosch U, Tscherne H. Proprioception after rehabilitation and reconstruction in knees with deficiency of the anterior cruciate ligament: a prospective, longitudinal study. *J Bone Joint Surg Br.* août 2000;82(6):801-6.
160. Bonfim TR, Jansen Paccola CA, Barela JA. Proprioceptive and behavior impairments in individuals with anterior cruciate ligament reconstructed knees. *Arch Phys Med Rehabil.* août 2003;84(8):1217-23.
161. Gómez-Barrena E, Bonsfills N, Martín JG, Ballesteros-Massó R, Foruria A, Núñez-Molina A. Insufficient recovery of neuromuscular activity around the knee after experimental anterior cruciate ligament reconstruction. *Acta Orthop.* févr 2008;79(1):39-47.
162. Dhillon MS, Bali K, Prabhakar S. Differences among mechanoreceptors in healthy and injured anterior cruciate ligaments and their clinical importance. *Muscles Ligaments Tendons J.* 17 juin 2012;2(1):38-43.
163. Grigg P, Harrigan EP, Fogarty KE. Segmental reflexes mediated by joint afferent neurons in cat knee. *J Neurophysiol.* janv 1978;41(1):9-14.
164. Baxendale RH, Ferrell WR. The effect of knee joint afferent discharge on transmission in flexion reflex pathways in decerebrate cats. *J Physiol (Lond).* juin 1981;315:231-42.
165. Konishi Y, Suzuki Y, Hirose N, Fukubayashi T. Effects of lidocaine into knee on QF strength and EMG in patients with ACL lesion. *Med Sci Sports Exerc.* nov 2003;35(11):1805-8.
166. Johansson H, Sjölander P, Sojka P. Receptors in the knee joint ligaments and their role in the biomechanics of the joint. *Crit Rev Biomed Eng.* 1991;18(5):341-68.
167. Young A. Current issues in arthrogenous inhibition. *Ann Rheum Dis.* nov 1993;52(11):829-34.
168. Jankowska E. Interneuronal relay in spinal pathways from proprioceptors. *Prog Neurobiol.* 1992;38(4):335-78.
169. Schomburg ED. Spinal sensorimotor systems and their supraspinal control. *Neurosci Res.* févr 1990;7(4):265-340.
170. Harrison PJ, Jankowska E. Sources of input to interneurons mediating group I non-reciprocal inhibition of motoneurons in the cat. *J Physiol.* avr 1985;361:379-401.
171. Lundberg A, Malmgren K, Schomburg ED. Role of joint afferents in motor control exemplified by effects on reflex pathways from Ib afferents. *J Physiol (Lond).* nov 1978;284:327-43.
172. Lundberg A, Malmgren K, Schomburg ED. Reflex pathways from group II muscle afferents. 1. Distribution and linkage of reflex actions to alpha-motoneurons. *Exp Brain Res.* 1987;65(2):271-81.
173. McCrea DA. Supraspinal and segmental interactions. *Can J Physiol Pharmacol.* avr 1996;74(4):513-7.
174. Lundberg A. Multisensory control of spinal reflex pathways. *Prog Brain Res.* 1979;50:11-28.
175. Grillner S. Control of Locomotion in Bipeds, Tetrapods, and Fish. *Scinapse* [Internet]. 1981 [cité 5 août 2019]; *Comprehensive Physiology*. Disponible sur: <https://scinapse.io/papers/1724705168>
176. Lance JW. The Babinski sign. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1 oct 2002;73(4):360-2.
177. Engelhardt M, Reuter I, Freiwald J. Alterations of the neuromuscular system after knee injury. Vol. 23. 2001. 75 p.
178. You H-J, Colpaert FC, Arendt-Nielsen L. Long-lasting descending and transitory short-term spinal controls on deep spinal dorsal horn nociceptive-specific neurons in response to persistent nociception. *Brain Res Bull.* 31 janv 2008;75(1):34-41.
179. You H-J, Dahl Mørch C, Chen J, Arendt-Nielsen L. Simultaneous recordings of wind-up of paired spinal dorsal horn nociceptive neuron and nociceptive flexion reflex in rats. *Brain Res.* 17 janv 2003;960(1-2):235-45.
180. Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol.* janv 1999;57(1):1-164.
181. Neugebauer V, Schaible HG. Evidence for a central component in the sensitization of spinal neurons with joint input during development of acute arthritis in cat's knee. *J Neurophysiol.* juill 1990;64(1):299-311.
182. Ji R-R, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci.* déc 2003;26(12):696-705.
183. Woolf CJ, Wall PD. Relative effectiveness of C primary afferent fibers of different origins in evoking a prolonged facilitation of the flexor reflex in the rat. *J Neurosci.* mai 1986;6(5):1433-42.
184. Leroux A, Bélanger M, Boucher JP. Pain effect on monosynaptic and polysynaptic reflex inhibition. *Arch Phys Med Rehabil.* juin 1995;76(6):576-82.
185. Boyd IA. The action of the three types of intrafusal fibre in isolated cat muscle spindles on the dynamic and length sensitivities of primary and secondary sensory endings. In: Taylor A, Prochazka A, éditeurs. *Muscle Receptors and*

Movement: Proceedings of a Symposium held at the Sherrington School of Physiology, St Thomas's Hospital Medical School, London, on July 8th and 9th, 1980 [Internet]. London: Palgrave Macmillan UK; 1981 [cité 5 août 2019]. p. 17-32. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-349-06022-1_3

186. Shinohara M. Effects of prolonged vibration on motor unit activity and motor performance. *Med Sci Sports Exerc.* déc 2005;37(12):2120-5.
187. Bongiovanni LG, Hagbarth KE, Stjernberg L. Prolonged muscle vibration reducing motor output in maximal voluntary contractions in man. *J Physiol.* avr 1990;423:15-26.
188. Kouzaki M, Shinohara M, Fukunaga T. Decrease in maximal voluntary contraction by tonic vibration applied to a single synergist muscle in humans. *J Appl Physiol.* oct 2000;89(4):1420-4.
189. Jackson SW, Turner DL. Prolonged muscle vibration reduces maximal voluntary knee extension performance in both the ipsilateral and the contralateral limb in man. *Eur J Appl Physiol.* janv 2003;88(4-5):380-6.
190. Konishi Y, Konishi H, Fukubayashi T. Gamma loop dysfunction in quadriceps on the contralateral side in patients with ruptured ACL. *Med Sci Sports Exerc.* juin 2003;35(6):897-900.
191. Konishi Y, Aihara Y, Sakai M, Ogawa G, Fukubayashi T. Gamma loop dysfunction in the quadriceps femoris of patients who underwent anterior cruciate ligament reconstruction remains bilaterally. *Scand J Med Sci Sports.* août 2007;17(4):393-9.
192. Richardson MS, Cramer JT, Bemben DA, Shehab RL, Glover J, Bemben MG. Effects of age and ACL reconstruction on quadriceps gamma loop function. *J Geriatr Phys Ther.* 2006;29(1):28-34.
193. Heppelmann B, Messlinger K, Neiss WF, Schmidt RF. Fine sensory innervation of the knee joint capsule by group III and group IV nerve fibers in the cat. *J Comp Neurol.* 16 janv 1995;351(3):415-28.
194. Scott DT, Ferrell WR, Baxendale RH. Excitation of soleus/gastrocnemius gamma-motoneurons by group II knee joint afferents is suppressed by group IV joint afferents in the decerebrate, spinalized cat. *Exp Physiol.* mai 1994;79(3):357-64.
195. Rudomin P, Schmidt RF. Presynaptic inhibition in the vertebrate spinal cord revisited. *Exp Brain Res.* nov 1999;129(1):1-37.
196. Quevedo J, Eguibar JR, Jiménez I, Schmidt RF, Rudomin P. Primary afferent depolarization of muscle afferents elicited by stimulation of joint afferents in cats with intact neuraxis and during reversible spinalization. *J Neurophysiol.* nov 1993;70(5):1899-910.
197. Palmieri RM, Weltman A, Edwards JE, Tom JA, Saliba EN, Mistry DJ, et al. Pre-synaptic modulation of quadriceps arthrogenic muscle inhibition. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* juill 2005;13(5):370-6.
198. Marchand-Pauvert V, Nicolas G, Burke D, Pierrot-Deseilligny E. Suppression of the H reflex in humans by disynaptic autogenetic inhibitory pathways activated by the test volley. *J Physiol.* 1 août 2002;542(Pt 3):963-76.
199. Stokes M, Young A. The contribution of reflex inhibition to arthrogenous muscle weakness. *Clin Sci.* juill 1984;67(1):7-14.
200. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain.* juin 1979;6(3):283-304.
201. Cervero F, Schaible HG, Schmidt RF. Tonic descending inhibition of spinal cord neurones driven by joint afferents in normal cats and in cats with an inflamed knee joint. *Exp Brain Res.* 1991;83(3):675-8.
202. Danziger N, Weil-Fugazza J, Le Bars D, Bouhassira D. Alteration of descending modulation of nociception during the course of monoarthritis in the rat. *J Neurosci.* 15 mars 1999;19(6):2394-400.
203. Danziger N, Weil-Fugazza J, Le Bars D, Bouhassira D. Stage-dependent changes in the modulation of spinal nociceptive neuronal activity during the course of inflammation. *Eur J Neurosci.* janv 2001;13(2):230-40.
204. Ren K, Dubner R. Enhanced descending modulation of nociception in rats with persistent hindpaw inflammation. *J Neurophysiol.* nov 1996;76(5):3025-37.
205. G Schaible H, Neugebauer V, Cervero F, Schmidt R. Changes in tonic descending inhibition of spinal neurons with articular input during the development of acute arthritis in the cat. Vol. 66. 1991. 1021 p.
206. Fig. 3. Representation of the different structures and pathways... [Internet]. ResearchGate. [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Representation-of-the-different-structures-and-pathways-suggested-to-play-a-role-in_fig2_6586566
207. Tsuruoka M, Willis WD. Descending modulation from the region of the locus coeruleus on nociceptive sensitivity in a rat model of inflammatory hyperalgesia. *Brain Res.* 16 déc 1996;743(1-2):86-92.
208. Kosek E, Ordeberg G. Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical pain relief. *Pain.* oct 2000;88(1):69-78.
209. Leffler A-S, Kosek E, Lerndal T, Nordmark B, Hansson P. Somatosensory perception and function of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in patients suffering from rheumatoid arthritis. *Eur J Pain.* 2002;6(2):161-76.

210. Héroux ME, Tremblay F. Corticomotor excitability associated with unilateral knee dysfunction secondary to anterior cruciate ligament injury. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. sept 2006;14(9):823-33.
211. on A, Uludağ B, Taşkıran E, Ertekin C. Differential Corticomotor Control of a Muscle Adjacent to a Painful Joint. Vol. 18. 2004. 127 p.
212. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 11 mai 1985;1(8437):1106-7.
213. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol*. mars 2003;2(3):145-56.
214. Lefaucheur J-P. Neurophysiology of cortical stimulation. *Int Rev Neurobiol*. 2012;107:57-85.
215. Ward SH, Pearce A, Bennell KL, Peitrosimone B, Bryant AL. Quadriceps cortical adaptations in individuals with an anterior cruciate ligament injury. *Knee*. août 2016;23(4):582-7.
216. Lopley AS, Gribble PA, Thomas AC, Tevald MA, Sohn DH, Pietrosimone BG. Quadriceps neural alterations in anterior cruciate ligament reconstructed patients: A 6-month longitudinal investigation. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 1 déc 2015;25(6):828-39.
217. Iles JF, Pisini JV. Cortical modulation of transmission in spinal reflex pathways of man. *J Physiol (Lond)*. sept 1992;455:425-46.
218. Elbert T, Pantev C, Wienbruch C, Rockstroh B, Taub E. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science*. 13 oct 1995;270(5234):305-7.
219. Chang Y. Reorganization and plastic changes of the human brain associated with skill learning and expertise. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:35.
220. Pearce AJ, Thickbroom GW, Byrnes ML, Mastaglia FL. Functional reorganisation of the corticomotor projection to the hand in skilled racquet players. *Exp Brain Res*. janv 2000;130(2):238-43.
221. Milton J, Solodkin A, Hlustik P, Small SL. The mind of expert motor performance is cool and focused. *Neuroimage*. 1 avr 2007;35(2):804-13.
222. Sekiguchi A, Yokoyama S, Kasahara S, Yomogida Y, Takeuchi H, Ogawa T, et al. Neural bases of a specific strategy for visuospatial processing in rugby players. *Med Sci Sports Exerc*. oct 2011;43(10):1857-62.
223. Cross ES, Kraemer DJM, Hamilton AF de C, Kelley WM, Grafton ST. Sensitivity of the action observation network to physical and observational learning. *Cereb Cortex*. févr 2009;19(2):315-26.
224. Lotze M, Scheler G, Tan H-RM, Braun C, Birbaumer N. The musician's brain: functional imaging of amateurs and professionals during performance and imagery. *Neuroimage*. nov 2003;20(3):1817-29.
225. Bangert M, Altenmüller EO. Mapping perception to action in piano practice: a longitudinal DC-EEG study. *BMC Neurosci*. 15 oct 2003;4:26.
226. Herdener M, Esposito F, di Salle F, Boller C, Hilti CC, Habermeyer B, et al. Musical training induces functional plasticity in human hippocampus. *J Neurosci*. 27 janv 2010;30(4):1377-84.
227. Gevins A, Smith ME, McEvoy L, Yu D. High-resolution EEG mapping of cortical activation related to working memory: effects of task difficulty, type of processing, and practice. *Cereb Cortex*. juin 1997;7(4):374-85.
228. Smith ME, McEvoy LK, Gevins A. Neurophysiological indices of strategy development and skill acquisition. *Brain Res Cogn Brain Res*. janv 1999;7(3):389-404.
229. Sauseng P, Klimesch W, Schabus M, Doppelmayr M. Fronto-parietal EEG coherence in theta and upper alpha reflect central executive functions of working memory. *Int J Psychophysiol*. août 2005;57(2):97-103.
230. Gehring WJ, Knight RT. Prefrontal-cingulate interactions in action monitoring. *Nat Neurosci*. mai 2000;3(5):516-20.
231. Allen JJB, Coan JA, Nazarian M. Issues and assumptions on the road from raw signals to metrics of frontal EEG asymmetry in emotion. *Biol Psychol*. oct 2004;67(1-2):183-218.
232. Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol*. nov 1999;110(11):1842-57.
233. von Stein A, Sarnthein J. Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *Int J Psychophysiol*. 1 déc 2000;38(3):301-13.
234. Klimesch W. Evoked alpha and early access to the knowledge system: the P1 inhibition timing hypothesis. *Brain Res*. 23 août 2011;1408:52-71.
235. α -band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends Cogn Sci (Regul Ed)*. déc 2012;16(12):606-17.
236. Babiloni C, Marzano N, Infarinato F, Iacoboni M, Rizza G, Aschieri P, et al. « Neural efficiency » of experts' brain during judgment of actions: a high-resolution EEG study in elite and amateur karate athletes. *Behav Brain Res*. 5 mars 2010;207(2):466-75.

237. Del Percio C, Iacoboni M, Lizio R, Marzano N, Infarinato F, Vecchio F, et al. Functional coupling of parietal α rhythms is enhanced in athletes before visuomotor performance: a coherence electroencephalographic study. *Neuroscience*. 23 févr 2011;175:198-211.
238. Aziz-Zadeh L, Maeda F, Zaidel E, Mazziotta J, Iacoboni M. Lateralization in motor facilitation during action observation: a TMS study. *Exp Brain Res*. mai 2002;144(1):127-31.
239. Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, Cohen LG. Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol*. févr 1998;79(2):1117-23.
240. Nudo RJ, Milliken GW, Jenkins WM, Merzenich MM. Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci*. 15 janv 1996;16(2):785-807.
241. Kapreli E, Athanasopoulos S. The anterior cruciate ligament deficiency as a model of brain plasticity. *Medical Hypotheses*. 1 janv 2006;67(3):645-50.
242. Courtney C, Rine RM, Kroll P. Central somatosensory changes and altered muscle synergies in subjects with anterior cruciate ligament deficiency. *Gait Posture*. août 2005;22(1):69-74.
243. Fitzgerald GK, Axe MJ, Snyder-Mackler L. A decision-making scheme for returning patients to high-level activity with nonoperative treatment after anterior cruciate ligament rupture. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2000;8(2):76-82.
244. Morton SM, Bastian AJ. Cerebellar control of balance and locomotion. *Neuroscientist*. juin 2004;10(3):247-59.
245. Diekfuss JA, Grooms DR, Nissen KS, Schneider DK, Foss KDB, Thomas S, et al. Alterations in knee sensorimotor brain functional connectivity contributes to ACL injury in male high-school football players: a prospective neuroimaging analysis. *Brazilian Journal of Physical Therapy* [Internet]. 17 juill 2019 [cité 4 août 2019]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413355518310438>
246. Roos EM, Roos HP, Lohmander LS, Ekdahl C, Beynnon BD. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)-development of a self-administered outcome measure. *J Orthop Sports Phys Ther*. août 1998;28(2):88-96.
247. de Pasquale F, Sabatini U, Della Penna S, Sestieri C, Caravasso CF, Formisano R, et al. The connectivity of functional cores reveals different degrees of segregation and integration in the brain at rest. *Neuroimage*. 1 avr 2013;69:51-61.
248. de Pasquale F, Della Penna S, Sabatini U, Caravasso Falletta C, Peran P. The anatomical scaffold underlying the functional centrality of known cortical hubs. *Hum Brain Mapp*. 2017;38(10):5141-60.
249. Elias LJ, Bryden MP, Bulman-Fleming MB. Footedness is a better predictor than is handedness of emotional lateralization. *Neuropsychologia*. janv 1998;36(1):37-43.
250. Coren S. The lateral preference inventory for measurement of handedness, footedness, eyedness, and earedness: Norms for young adults. *Bulletin of the Psychonomic Society*. janv 1993;31(1):1-3.
251. Edlin JM, Leppanen ML, Fain RJ, Hackländer RP, Hanaver-Torrez SD, Lyle KB. On the use (and misuse?) of the Edinburgh Handedness Inventory. *Brain Cogn*. mars 2015;94:44-51.
252. Jang H, Lee JY, Lee KI, Park KM. Are there differences in brain morphology according to handedness? *Brain Behav* [Internet]. 23 mai 2017 [cité 16 juill 2019];7(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5516604/>
253. Seizeur R, Magro E, Prima S, Wiest-Daesslé N, Maumet C, Morandi X. Corticospinal tract asymmetry and handedness in right- and left-handers by diffusion tensor tractography. *Surg Radiol Anat*. mars 2014;36(2):111-24.
254. McVey ED, Palmieri RM, Docherty CL, Zinder SM, Ingersoll CD. Arthrogenic muscle inhibition in the leg muscles of subjects exhibiting functional ankle instability. *Foot Ankle Int*. déc 2005;26(12):1055-61.
255. Palmieri RM, Ingersoll CD, Hoffman MA, Cordova ML, Porter DA, Edwards JE, et al. Arthrogenic muscle response to a simulated ankle joint effusion. *Br J Sports Med*. févr 2004;38(1):26-30.
256. Palmieri-Smith RM, Hopkins JT, Brown TN. Peroneal activation deficits in persons with functional ankle instability. *Am J Sports Med*. mai 2009;37(5):982-8.
257. Klykken LW, Pietrosimone BG, Kim K-M, Ingersoll CD, Hertel J. Motor-neuron pool excitability of the lower leg muscles after acute lateral ankle sprain. *J Athl Train*. juin 2011;46(3):263-9.
258. Chou E, Kim K-M, Baker AG, Hertel J, Hart JM. Lower leg neuromuscular changes following fibular reposition taping in individuals with chronic ankle instability. *Man Ther*. août 2013;18(4):316-20.
259. Duysens J, Hoogkamer W, Levin O. Is there « arthrogenic inhibition » of cutaneous reflexes in subjects with functional ankle instability? *Clin Neurophysiol*. juill 2013;124(7):1264-6.
260. Burgi CR, Peters S, Ardern CL, Magill JR, Gomez CD, Sylvain J, et al. Which criteria are used to clear patients to return to sport after primary ACL reconstruction? A scoping review. *Br J Sports Med*. 2 févr 2019;bjsports-2018-099982.
261. Rambaud AJM, Ardern CL, Thoreux P, Regnaud J-P, Edouard P. Criteria for return to running after anterior cruciate ligament reconstruction: a scoping review. *Br J Sports Med*. nov 2018;52(22):1437-44.
262. Eastlack ME, Axe MJ, Snyder-Mackler L. Laxity, instability, and functional outcome after ACL injury: copers versus noncopers. *Med Sci Sports Exerc*. févr 1999;31(2):210-5.

263. Everhart JS, Best TM, Flanigan DC. Psychological predictors of anterior cruciate ligament reconstruction outcomes: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* mars 2015;23(3):752-62.
264. Flanigan DC, Everhart JS, Pedroza A, Smith T, Kaeding CC. Fear of reinjury (kinesiophobia) and persistent knee symptoms are common factors for lack of return to sport after anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy.* août 2013;29(8):1322-9.
265. Tjong VK, Murnaghan ML, Nyhof-Young JM, Ogilvie-Harris DJ. A qualitative investigation of the decision to return to sport after anterior cruciate ligament reconstruction: to play or not to play. *Am J Sports Med.* févr 2014;42(2):336-42.
266. Pizzari T, McBurney H, Taylor N, Feller J. Adherence to Anterior Cruciate Ligament Rehabilitation: A Qualitative Analysis. *Journal of sport rehabilitation.* 1 mai 2002;11.
267. Podlog L, Eklund RC. A Longitudinal Investigation of Competitive Athletes' Return to Sport Following Serious Injury. *Journal of Applied Sport Psychology.* 1 mars 2006;18(1):44-68.
268. Wiggins AJ, Grandhi RK, Schneider DK, Stanfield D, Webster KE, Myer GD. Risk of Secondary Injury in Younger Athletes After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Sports Med.* juill 2016;44(7):1861-76.

VII. ANNEXES

VII.1. Cahier d'Observation Patient – Étude CAMIK

Contient les questionnaires suivants :

- Lysholm - Tegner,
- IKDC subjectif,
- Questionnaire de latéralité manuelle d'Edimbourg / Edinburgh Handedness Inventory

Acronyme / N° de protocole	N° de patient
CAMIK / RC31/19/0029	

Promoteur CHU TOULOUSE

CAHIER D'OBSERVATION PATIENT

Apport de l'IRM fonctionnelle cérébrale dans la compréhension de l'inhibition musculaire arthrogénique dans les suites d'une rupture du ligament croisé antérieur

CAMIK

Groupe | |
(A: avec AMI / B : sans AMI)

Initiales du patient | | | |
(la 1^{ère} lettre du nom puis la 1^{ère} lettre du prénom)

N° du patient : | | |

Investigateur coordonnateur :

Dr Étienne CAVIGNAC

Hôpital Pierre Paul Riquet 31059 Toulouse Cedex 9

Téléphone : 05 61 77 25 28 - 05 61 77 55 81

Courriel : cavagnac.e@chu-toulouse.fr

Promoteur :

CHU de TOULOUSE

Hôtel Dieu Saint Jacques

2, rue Viguerie – TSA 80035

31059 TOULOUSE Cedex 9

Tel : 05 61 77 87 71 / Fax : 05 61 77 84 11

Acronyme / N° de protocole	N° de patient
CAMIK / RC31/19/0029	_ _

Promoteur CHU TOULOUSE

MODALITES DE REMPLISSAGE DU CAHIER D'OBSERVATION

- Utiliser un stylo à bille noir
- Initiales du patient : utiliser la nomenclature 3 premières lettres du nom et 2 premières lettres du prénom
- Ne pas utiliser d'abréviation, mais écrire en toute lettre
- Utiliser un langage médical standard
- Valeurs numériques :
 - cadrez les valeurs numériques à droite
 - n'ajoutez pas de virgules, elles sont précodées si nécessaire
 - ne laissez pas de cases vides, mettez un zéro

Incorrect |2_|_1_| Correct |0_|_2_|_1_|

- Dates : enregistrez les dates sous la forme Jours – Mois – Année
- En cas d'absence de données, barrer les cases vides, et utiliser les codes suivants :
 - NA : non applicable
 - NF : non fait
 - NC : non connu

Exemple : poids |_|_|_| Kg NF

- Si une erreur a été inscrite, rayer l'information erronée (elle doit, toutefois, rester lisible), remplacer par l'information correcte, **parapher et dater la correction.**
Ne pas utiliser de liquide correcteur.

Acronyme / N° de protocole	N° de patient
CAMIK / RC31/19/0029	_ _

Promoteur CHU TOULOUSE

VISITE	Date : _ _ _ _ _ _
---------------	--------------------------------

CRITERES D'INCLUSION	OUI	NON
1) Sexe masculin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) Âgé de 20 à 30 ans (inclus)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) Droitier (Score \geq 8/10 au Edinburgh Handedness Inventory)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4) Affilié / bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) Entorse grave du genou droit – Rupture du Ligament croisé antérieur confirmé par une IRM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6) Traumatisme survenu il y a moins de 4 semaines	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7) Consentement libre, éclairé et écrit signé par le participant et l'investigateur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si une ou plusieurs cases « NON » sont cochées le patient n'est pas inclus dans l'étude

CRITERES DE NON-INCLUSION	OUI	NON
1) Ayant des contre-indications à la réalisation de l'IRM <i>(porteurs d'un pacemaker ou d'un défibrillateur cardiaque, d'un matériel implanté activé par un système électrique, magnétique ou mécanique, porteurs de clips hémostatiques des anévrismes intracérébraux ou des artères carotides, porteurs d'implants orthopédiques, claustrophobes)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) Patient sportif professionnel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) Patient déjà opéré d'une atteinte ligamentaire du genou	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4) Patient présentant une rupture itérative du LCA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) Patient ayant subi une reconstruction ligamentaire controlatérale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6) Patient présentant une atteinte multi-ligamentaire du genou	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7) Patient refusant d'être informé de toute anomalie détectée à l'IRM cérébrale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8) Patient protégé <i>(sous tutelle, curatelle ou autre protection légale, privé de liberté par décision judiciaire ou administrative)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si une ou plusieurs cases « OUI » sont cochées le patient n'est pas inclus dans l'étude

RECUEIL DU CONSENTEMENT

Je certifie avoir recueilli le consentement libre et éclairé du patient le |_|_| |_|_| |_|_| avant toute procédure.

Signature de l'investigateur :

Acronyme / N° de protocole	N° de patient
CAMIK / RC31/19/0029	□□

Promoteur CHU TOULOUSE

- Jusqu'à quel âge avez-vous poursuivi des études ? (Ou : jusqu'à quel âge êtes-vous allé à l'école ?
.....

- Détermination du niveau d'éducation scolaire (max 3) :
 - 1 : pas de diplôme, ou au maximum scolarité jusqu'au brevet (sans le diplôme correspondant)
 - 2 : scolarité jusqu'au Baccalauréat général ou professionnel (sans le diplôme correspondant)
 - 3 : réussite à un examen de niveau bac, ou bac et + (BTS, IUT, faculté, ...).

ANTECEDENTS ET PATHOLOGIES ASSOCIEES

Antécédents Pathologies associées	Date de début	Toujours présent		Traitement associé	
		OUI	NON	OUI	NON

Si traitement coché « oui », compléter le tableau « Traitements concomitants » à la fin du cahier

Acronyme / N° de protocole	N° de patient
CAMIK / RC31/19/0029	□□□

Promoteur CHU TOULOUSE

Examen clinique du genou

- Port d'une attelle : OUI NON
 - Si oui, préciser :
 - durée d'immobilisation :
 - type d'attelle :

- Épanchement : ABSENT LEGER MODERE IMPORTANT

- Douleur : OUI NON Si OUI, EVN : /10

- Rotule : MOBILE MOBILITE DIMINUEE DOULOUREUSE

- Amplitudes articulaires :
 - Si flessum au repos :°
 - Flexion :° actif ° passif
 - Extension :° actif ° passif

- Raideur des IJ : ABSENTE LEGERE MODEREE IMPORTANTE

- Etat du *vastus medialis* : INACTIF CONTRACTION VOLONTAIRE POSSIBLE

- Diagnostic d'AMI : OUI NON

- Commentaires supplémentaires : OUI NON
 si OUI.....

Acronyme / N° de protocole	N° de patient
CAMIK / RC31/19/0029	□□

Promoteur CHU TOULOUSE

Score de LYSHOLM

Le score a-t-il été réalisé ? OUI NON

• **TOTAL** : /100

DOULEUR	SCORE
<input type="checkbox"/> Jamais	25
<input type="checkbox"/> Légère et intermittente si effort important	20
<input type="checkbox"/> Pendant ou après un effort important	15
<input type="checkbox"/> Pendant ou après un effort modéré	10
<input type="checkbox"/> Pendant ou après un effort léger	5
<input type="checkbox"/> Constante	0

INSTABILITE	SCORE
<input type="checkbox"/> Jamais de dérobement	25
<input type="checkbox"/> Rarement en effort important	20
<input type="checkbox"/> Fréquemment en effort important	15
<input type="checkbox"/> Parfois dans les activités quotidiennes	10
<input type="checkbox"/> Souvent dans les activités quotidiennes	5
<input type="checkbox"/> A chaque pas	0

BLOCAGE	SCORE
<input type="checkbox"/> Jamais	15
<input type="checkbox"/> Arrêt brusque occasionnel	10
<input type="checkbox"/> Blocage occasionnel	6
<input type="checkbox"/> Blocage fréquent	2
<input type="checkbox"/> Blocage aigu	0

GONFLEMENT	SCORE
<input type="checkbox"/> Jamais	10
<input type="checkbox"/> Lors des exercices intenses	6
<input type="checkbox"/> Lors des activités courantes	2
<input type="checkbox"/> Constant	0

ESCALIERS	SCORE
<input type="checkbox"/> Pas de gêne	10
<input type="checkbox"/> Léger handicap	6
<input type="checkbox"/> Une marche à la fois	2

Acronyme / N° de protocole	N° de patient
CAMIK / RC31/19/0029	□□

Promoteur CHU TOULOUSE

<input type="checkbox"/> Impossible	0
-------------------------------------	---

ACCROUPISEMENTS	SCORE
<input type="checkbox"/> Pas de gêne	5
<input type="checkbox"/> Léger handicap	4
<input type="checkbox"/> Pas plus de 90°	2
<input type="checkbox"/> Impossible	0

BOITERIE	SCORE
<input type="checkbox"/> Aucune	5
<input type="checkbox"/> Modérée occasionnelle	3
<input type="checkbox"/> Sévère constante	0

CANNE	SCORE
<input type="checkbox"/> Jamais	5
<input type="checkbox"/> En permanence	2
<input type="checkbox"/> Station debout impossible	0

Acronyme / N° de protocole	N° de patient
CAMIK / RC31/19/0029	□□□

Promoteur CHU TOULOUSE

Score de TEGNER, Niveau d'activités :

Le score a-t-il été réalisé ? OUI NON

En vous aidant de la liste ci-dessous, indiquez votre plus haut niveau d'activités :

• **AVANT VOTRE BLESSURE :**

• **ACTUELLEMENT :**

Niveau 10 : pratique d'un sport de compétition - niveau national ou international (football, rugby...)

Niveau 9 : pratique d'un sport de compétition - niveau inférieur : football, hockey sur glace, gymnastique...

Niveau 8 : pratique d'un sport de compétition : squash, badminton, athlétisme (saut), ski alpin

Niveau 7 : sport de compétition : tennis, athlétisme (course à pied), motocross, handball, basket-ball
OU sport de loisir : football, hockey sur glace, squash, athlétisme (saut)...

Niveau 6 : pratique d'un sport de loisir : tennis, badminton, handball, basket-ball, ski alpin, jogging, à raison de cinq entraînements par semaine

Niveau 5 : pratique d'un sport de compétition : cyclisme
OU Sport de loisir : jogging à raison de deux entraînements par semaine sur sol irrégulier
OU Travail lourd : bâtiment...

Niveau 4 : pratique d'un sport de loisir : cyclisme, jogging à raison de deux entraînements par semaine sur terrain plat
OU travail d'activité moyenne : chauffeur routier, travail domestique éprouvant

Niveau 3 : pratique d'un sport de compétition ou loisir : natation, travail léger, marche en forêt possible

Niveau 2 : Travail léger, marche en forêt impossible

Niveau 1 : Travail sédentaire, marche sur terrain plat possible

Niveau 0 : Handicap professionnel

Acronyme / N° de protocole	N° de patient
CAMIK / RC31/19/0029	□□□

Promoteur CHU TOULOUSE

7. Quel est le plus haut niveau d'activité que vous pouvez accomplir sans que votre genou ne se dérobe ?

- Activités très intenses comportant sauts et rotations comme au basket ou au football
- Activités intenses comme un travail physique dur, le ski ou le tennis
- Activités modérées comme un travail physique moyen, la course à pied ou le jogging
- Activités douces comme la marche, les travaux ménagers ou le jardinage.
- Aucune des activités ci -dessus ne m'est possible à cause de mon genou qui se dérobe.

8. Quel est le plus haut niveau d'activité que vous pouvez pratiquer régulièrement ?

- Activités très intenses comportant sauts et rotations comme au basket ou au football
- Activités intenses comme un travail physique dur, le ski ou le tennis
- Activités modérées comme un travail physique moyen, la course à pied ou le jogging
- Activités douces comme la marche, le ménage ou le jardinage.
- Aucune des activités ci -dessus ne m'est possible à cause de mon genou.

9. Quelle incidence a votre genou sur votre capacité à... ?

	Pas difficile	Légèrement difficile	Très difficile	Impossible
a. Monter les escaliers	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Descendre les escaliers	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. S'agenouiller	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. S'accroupir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. S'asseoir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. Se lever d'une chaise	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. Courir en ligne droite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. Sauter avec réception sur la jambe faible	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. S'arrêter et repartir (marche, course à pied)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. Comment notez-vous la fonction de votre genou sur une échelle de 0 à 10 (10 correspondant au fonctionnement optimal et 0 étant l'incapacité à accomplir les activités de la vie quotidienne et sportives).

→ FONCTION AVANT L'ACCIDENT / LA BLESSURE DU GENOU :

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Performance nulle Performance Optimale

→ FONCTION ACTUELLE DU GENOU :

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Performance nulle Performance optimale

Acronyme / N° de protocole	N° de patient
CAMIK / RC31/19/0029	□□□

Promoteur CHU TOULOUSE

INSTRUCTIONS POUR LE CALCUL DU SCORE DE LA FICHE D'ÉVALUATION SUBJECTIVE DU GENOU IKDC - Versions 2000 et ultérieures

Plusieurs méthodes d'évaluation du formulaire d'évaluation subjective du genou IKDC ont été examinées. Les résultats indiquaient que la cotation par l'addition des notes obtenues pour chaque item était aussi efficace que des méthodes de notation plus sophistiquées.

Les réponses à chaque question sont notées à l'aide d'une méthode ordinale de sorte qu'un score de 0 est attribué aux réponses qui représentent le niveau le plus bas de la fonction ou le niveau le plus élevé des symptômes. Par exemple, la question 1, qui est liée au plus haut niveau d'activité sans douleur significative est noté par l'attribution d'un score de 0 à la réponse "Incapable d'effectuer l'une ou l'autre des activités ci-dessus en raison d'une douleur au genou" et un score de 4 à la réponse "Activités très exigeantes comme sauter ou pivoter comme dans le basket ou le football". **Pour la question 2, qui est liée à la fréquence de la douleur au cours des 4 dernières semaines, les réponses sont notées à l'envers de sorte que "Constamment" se voit attribuer une note de 0, et "Jamais" reçoit une note de 10. De même, pour la question 3, les réponses sont notées à l'envers, de façon à ce qu'une note de 0 est attribuée à "Pire douleur imaginable" et qu'une note de 10 est attribuée à "Aucune douleur".**

Le formulaire d'évaluation du genou subjectif IKDC est noté en additionnant les notes pour les items individuels et ensuite en transformant le score sur une échelle allant de 0 à 100.

Note : La réponse à la question 10a "Fonction avant la blessure au genou" n'est pas incluse dans le score global. Pour calculer le score IKDC, il suffit d'additionner le score pour chaque élément (le petit nombre par chaque élément coché) et divisez par la note maximale possible qui est de **87**.

Ainsi, pour la version actuelle, si la somme des scores pour les 18 items est de 45 et que le patient a répondu à tous les éléments, le score IKDC serait calculé comme suit :

$$\text{Score IKDC} = \frac{45}{87} \times 100 = 51,7$$

Le score transformé est interprété comme une mesure de la fonction de façon à ce que les scores élevés représentent des niveaux élevés de fonction et des niveaux inférieurs de symptômes. Un score de 100 signifie qu'il n'y a pas de limite pour les activités de la vie quotidienne ou sportives et l'absence de symptômes.

Le score IKDC pour la forme subjective du genou peut être calculé lorsqu'il y a des réponses à au moins 90 % des questions. (c.-à-d. lorsque des réponses ont été fournies pour au moins 16 questions). Dans les instructions de cotation originales de l'IKDC Subjective Knee Form, les valeurs manquantes sont remplacées par la note moyenne des questions auxquelles on a répondu. Toutefois, cette méthode pourrait légèrement surestimer ou sous-estimer le score en fonction de la valeur maximale de l'attribut élément(s) manquant(s) (2, 5 ou 11 points). Par conséquent, dans la procédure de notation révisée pour la version actuelle d'un formulaire avec jusqu'à deux valeurs manquantes, la note IKDC pour le formulaire du genou subjectif est calculée comme suit :

$$\text{(somme des éléments complétés) / (somme maximale possible des éléments complétés) * 100}$$

Cette méthode de notation du formulaire IKDC Subjective Knee Form est plus précise que la méthode de notation originale.

Acronyme / N° de protocole	N° de patient
CAMIK / RC31/19/0029	_ _

Promoteur CHU TOULOUSE

IRM fonctionnelle

IRM réalisée Oui Non

Si OUI, date : |_|_| |_|_| |_|_|

Observations

.....

.....

.....

.....

.....

Événement indésirable Non Oui
 si OUI, compléter la page « événement indésirable »

Acronyme / N° de protocole	N° de patient
CAMIK / RC31/19/0029	_ _

Promoteur CHU TOULOUSE

FICHE DE FIN D'ETUDE

◆ Date de fin d'étude : |_|_| |_|_| |_|_|

(date du dernier contact avec le patient, aucun examen lié à l'étude, ni administration du traitement de l'étude après cette date)

◆ Le patient a-t-il terminé l'essai conformément au protocole ?

oui non

Si « non » est coché, précisez le motif d'arrêt prématuré :

- | | |
|---|--------------------------|
| 1) Evénement indésirable ou Evénement indésirable grave | <input type="checkbox"/> |
| 2) Refus de poursuivre du patient ¹ | <input type="checkbox"/> |
| 3) Retrait de consentement ¹ | <input type="checkbox"/> |
| 4) Patient perdu de vue | <input type="checkbox"/> |
| 5) Violation au protocole | <input type="checkbox"/> |
| 6) Autre (à spécifier) | <input type="checkbox"/> |

¹ *Sauf mention expresse et écrite du patient, les données du patient recueillies jusqu'à la date du retrait de consentement ou de sortie d'étude pourront être exploitées. De même les échantillons collectés jusqu'à la date du retrait de consentement pourront être conservés et analysés si le patient avait donné le consentement.*

◆ Signature de l'investigateur :

Acronyme / N° de protocole		N° de patient
CAMIK / RC31/19/0029		□□
Promoteur CHU TOULOUSE		

EVENEMENTS INDESIRABLES

Evénement	Date de début	Date de fin ou En cours	Code de gravité 1 : Grave 2 : Non grave	Imputabilité à l'étude 1 : exclue 2 : douteuse 3 : possible 4 : non évaluable	Autre action 1 : aucune 2 : traitement(s) symptomatique(s) 3 : hospitalisation 4 : autre	Evolution 1 : guérison sans séquelles 2 : guérison avec séquelles 3 : non encore rétabli 4 : décès 5 : inconnue

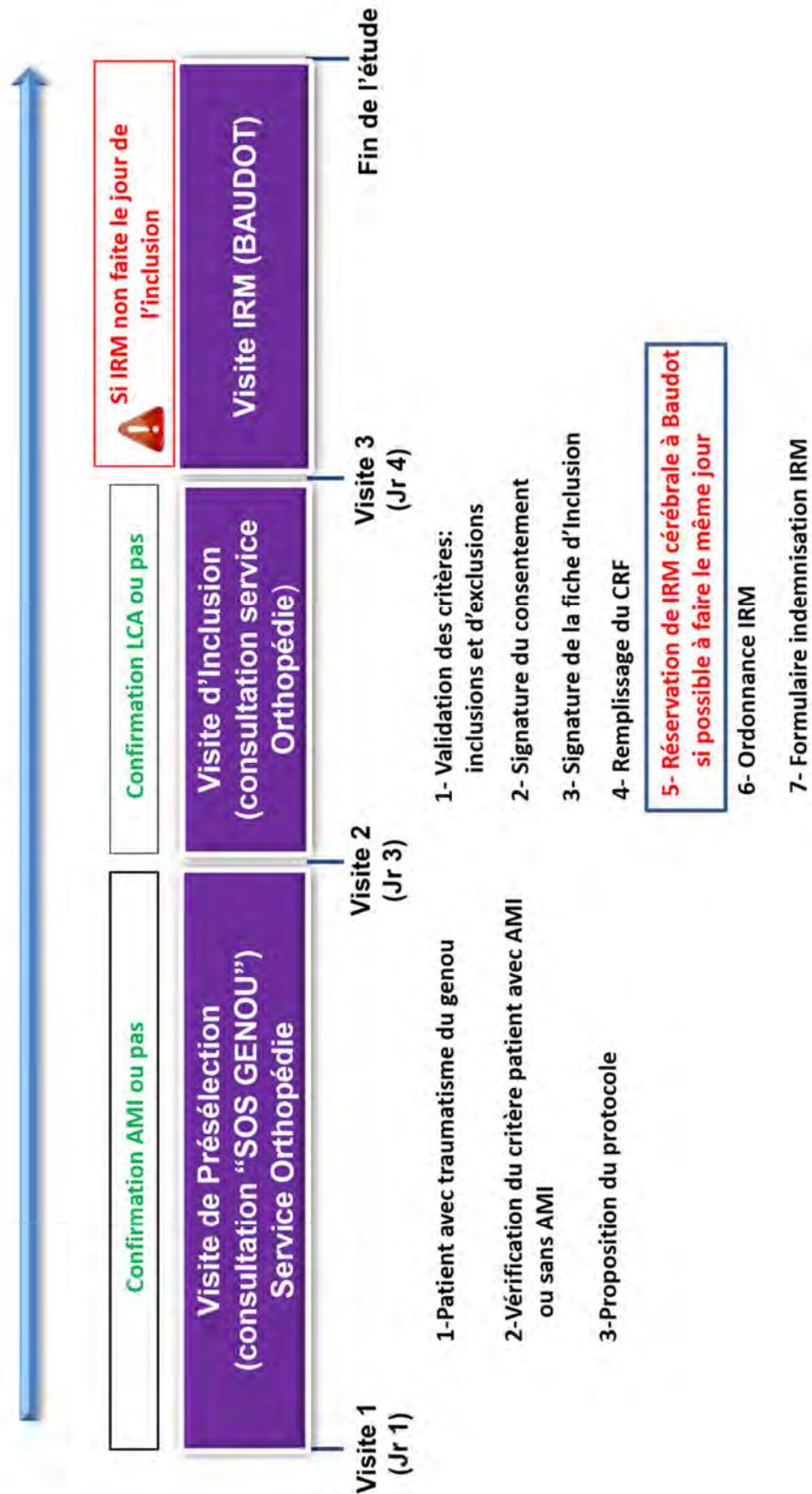
- Si « Code de gravité » est **1** : compléter et faxer au promoteur la fiche « Déclaration d'un événement indésirable grave »
- Si « Action sur le traitement » est **5** : compléter la fiche de fin d'étude
- Si « Autre action » est **2** : compléter le tableau « Traitements concomitants »
- Si « Autre action » est **3** : compléter et faxer au promoteur la fiche « Déclaration d'un événement indésirable grave »
- Si « Evolution » est **4** : compléter et faxer au promoteur la fiche « Déclaration d'un événement indésirable grave »

VII.2. Résumé du parcours patient – Étude CAMIK

Reproduit avec l'aimable autorisation de Nadéra Ainaoui et Sandrine Rolland, du Centre d'Investigation Clinique.

CAMIK

Déroulement de l'ÉTUDE



VIII. RÉSUMÉS

VIII.1. Résumé – 300 mots

Titre : Apport de l'IRM fonctionnelle cérébrale dans la compréhension de l'inhibition musculaire arthrogénique (AMI) dans les suites d'une rupture du ligament croisé antérieur.

Objectif : identifier les modifications cérébrales survenant chez des patients atteints d'une rupture du ligament croisé antérieur (LCA), en comparant les patients présentant également une inhibition musculaire arthrogénique (AMI) et les patients ne présentant pas d'AMI.

Matériels et méthodes : nous réalisons une étude prospective, monocentrique, interventionnelle, comparative, contrôlée, non randomisée. Notre critère de jugement principal est constitué d'une matrice de coefficients de corrélation représentant la force de la connectivité du réseau du sensori-moteur au repos pour chaque groupe, obtenu en IRM cérébrale fonctionnelle (IRMf). Les critères secondaires sont constitués d'une carte d'activation des représentations motrices du mouvement du genou obtenue en IRMf, et de scores cliniques évaluant l'impact de la blessure sur le quotidien.

Sélection des patients : nous recrutons des hommes âgés de 20 à 30 ans, droitiers, avec une rupture isolée du LCA droit à la suite d'un traumatisme de moins de quatre semaines. Les volontaires sont répartis en deux groupes en fonction de l'examen clinique : vingt patients atteints d'AMI, et vingt indemnes d'AMI.

Analyse des données : Les images seront analysées selon les procédures standards dans le domaine. Pour l'IRMf de repos, les images seront analysées en utilisant la méthode « seed-to-voxels » où la région « seed » représentera la zone sensori-motrice. Pour l'analyse de l'IRM durant la tâche, les images seront analysées en utilisant un modèle linéaire généralisé qui permettra de calculer les cartes d'activation individuelle. Les cartes seront comparées entre les deux groupes en utilisant des tests de Student pour mesures indépendantes prenant en considération les comparaisons multiples.

Retombées attendues : Comprendre les mécanismes cérébraux de l'AMI pourrait permettre de modifier fortement la pratique médicale autant en consultation qu'en chirurgie, dans le but de diminuer les complications observées, à court et long terme, après une entorse du genou et/ou chirurgie du LCA.

Mots-clés : AMI, inhibition musculaire arthrogénique, ligament croisé antérieur, IRM cérébrale fonctionnelle, système nerveux central, cerveau, genou.

VIII.2. Abstract - 276 words

Title : Cerebral activity Changes induced by Arthrogenic Muscle Inhibition following ACL rupture : a functional MRI Study.

Background : Arthrogenic Muscle Inhibition (AMI) is one of the known complications occurring in the aftermath of knee trauma; however, a part of its origins remains unknown. In particular, the cerebral origin of the problem has never been explored, but it is possible that it is the missing link explaining the condition.

Hypothesis : The hypothesis of this study is that a difference in activation of motor brain areas exists in patients with ACL rupture, between those with AMI compared to patients without AMI, and that this difference may be demonstrated using functional brain MRI.

Study Design : prospective, single-centre, comparative, controlled, non-randomized cohort study.

Methods : We include right-handed men, aged from 20 to 30, with an isolated right ACL rupture following a trauma of less than four weeks. Each participant will undergo a clinical evaluation and a functional brain MRI examination. The volunteers are divided into two groups according to the clinical examination: 20 patients with AMI, and 20 without AMI. The fMRI will include a resting sequence and a sequence during a movement imagination task. Our main outcome include a matrix of correlation coefficients representing the strength of the resting sensor-motor network connectivity for each group, obtained in functional brain MRI (fMRI). The secondary outcomes include an activation map of motor representations of knee movement obtained in fMRI, and clinical scores evaluating the impact of the injury on daily life.

Clinical Relevance : Understanding the cerebral physiopathogeny of AMI could lead to significant changes in medical practice in both consultation and surgery, with the goal of reducing the complications observed, in the short and long term, after a knee sprain and/or ACL surgery.

Key-terms : arthrogenic muscle inhibition, AMI, anterior cruciate ligament, functional brain MRI, central nervous system, brain, knee.

Apport de l'IRM fonctionnelle cérébrale dans la compréhension de l'inhibition musculaire arthrogénique dans les suites d'une rupture du ligament croisé antérieur

RÉSUMÉ:

Objectif : identifier les modifications cérébrales survenant chez des patients atteints d'une rupture du Ligament croisé antérieur (LCA), en comparant des patients présentant également une inhibition musculaire arthrogénique (AMI) à des patients indemnes d'AMI.

Matériels et méthodes : Nous réalisons une étude de cohorte prospective, recrutant les hommes âgés de 20 à 30 ans, droitiers, avec une rupture isolée du LCA de moins de quatre semaines. Notre critère de jugement principal est constitué d'une matrice de coefficients de corrélation représentant la force de la connectivité du réseau du sensori-moteur au repos pour chaque groupe, obtenue en IRM cérébrale fonctionnelle.

Retombées attendues : Comprendre la physiopathogénie de l'AMI pour diminuer les complications observées après une rupture du LCA.

TITRE EN ANGLAIS : Cerebral activity Changes induced by Arthrogenic Muscle Inhibition following ACL rupture : a functional MRI Study

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : AMI, inhibition musculaire arthrogénique, ligament croisé antérieur, IRM cérébrale fonctionnelle, système nerveux central, cerveau, genou.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Dr Étienne CAVAINAC